



Hildebrando **Romero S.**  
Agustín **Caraballo S.**

# Hematología práctica

Ciencias de la Salud



Consejo de  
Publicaciones

# **Hematología práctica**

**Hidebrando Romero S.**

Médico hematólogo

Profesor de la Unidad de Hematología

Hospital Universitario de Los Andes

Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes

**Agustín Caraballo S.**

Profesor de la Unidad de Medicina Interna

Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes

# Hematología práctica



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

Consejo de Publicaciones

2019

Título de la obra: **Hematología práctica**

Autores: Hildebrando **Romero S.**

Agustín **Caraballo S.**

Colaboradores: Arfilio Mora, Marcos Hernández S., Lérica Borges,  
José Ángel Cova, Gustavo Rojas, Gustavo E. Rojas S.

Editado por el Consejo de Publicaciones  
de la Universidad de Los Andes  
Av. Andrés Bello, antiguo CALA. La Parroquia  
Mérida, estado Mérida, Venezuela  
Telefax: (+58 274) 2711955, 2713210, 2712034  
e-mail: cpula@ula.ve  
<http://www.ula.ve/cp>

Colección: Ciencias de la Salud  
Serie: Medicina  
2ª edición. 2019

Reservados todos los derechos

© Hildebrando Romero

© Agustín Caraballo

Diagramación: María Elena Díaz - Consejo de Publicaciones  
Diseño de portada: Consejo de Publicaciones

Hecho el depósito de ley  
Depósito legal: ME2019000018  
ISBN 978-980-11-1954-8

Libro digital  
Mérida, Venezuela, 2019

## ÍNDICE

PRÓLOGO.....	9
1. ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS .....	11
2. SEMIOLOGÍA HEMATOLÓGICA GENERAL.....	23
3. EXPRESIÓN CLÍNICA SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS DE LAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS.....	33
4. SÍNDROME DE AFECTACIÓN DEL ESTADO GENERAL .	51
5. RECUENTOS CELULARES HEMATOLÓGICOS.....	63
6. CITOMETRÍA HEMÁTICA AUTOMATIZADA.....	103
7. FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA ÓSEA .	115
8. PANCITOPENIA.....	127
9. BIOPSIA DE LA MÉDULA ÓSEA .....	137
10. PALIDEZ ANÉMICA (ENFOQUE DIAGNÓSTICO) .....	149
11. ANEMIA POR DÉFICIT DE HIERRO .....	165
12. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA.....	189
13. ANEMIA HEMOLÍTICA.....	209
14. ANEMIA Y CIRUGÍA.....	231
15. ANEMIA DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL. COMPONENTE HEMOLÍTICO.....	239
16. SÍNDROME ADENOMEGÁLICO.....	245
17. MEDIASTINO .....	257
18. ESPLENOMEGALIA.....	275

---

19. SÍNDROME ICTÉRICO .....	285
20. CAMBIOS HEMATOLÓGICOS NORMALES EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO.....	295
21. APLICACIONES DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN HEMATOLOGÍA .....	305
22. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (CT-PET) EN HEMATOLOGÍA .....	321
23. NÁUSEA Y VÓMITO INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA.....	333
24. SISTEMA DE COAGULACIÓN.....	345
25. SÍNDROME PURPÚRICO .....	361
26. DIÁTESIS HEMORRÁGICA.....	383
27. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD.....	405
28. DISPROTEINEMIA .....	421
29. PROTEÍNAS SÉRICAS EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS .....	431
30. TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS... ..	449
31. TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS ..	463
32. REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES .....	475
33. ALCOHOLISMO. ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS ..	487
34. ALTERACIONES GRANULOCÍTICAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) .....	493
ABREVIATURAS .....	499
ÍNDICE ALFABÉTICO.....	501
COLABORADORES .....	513

## PRÓLOGO

El propósito de esta nueva edición es el mismo que en la anterior, esto es, proporcionar a los estudiantes, residentes y médicos en general información detallada concerniente al campo de la hematología y aportar un enfoque fundamental de sus aspectos básicos. Una mejora fundamental de la presente edición es la participación de un grupo de expertos en diferentes especialidades (imagenología, inmunología, inmunohematología, trasplante, infectología y cirugía) que están en íntima relación con la hematología y, por ende, han facilitado su diagnóstico, pronóstico y terapéutica.

Se plantea una nueva edición de hematología práctica no neoplásica concebido por la creciente incertidumbre que se siente al enfrentarse a sus diversos diagnósticos diferenciales y con la premisa de que *si se conoce lo normal, es fácil reconocer lo anormal* y, por ende, facilitar el enfoque clínico y sus diversos síndromes.

Se inicia con un tema prioritario para todo estudiante y médico en ejercicio a fin de recordar y consolidar información sobre la estructura y función de los órganos hematopoyéticos, cuestión de vital importancia para comprender la fisiopatología de los diversos síndromes del paciente hematológico. Se complementa el tema de recuentos celulares con una nueva revisión morfológica de las tres series hematopoyéticas, tanto de sangre periférica como de la médula ósea, con las consiguientes ilustraciones para facilitar su estudio.

Se ha querido hacer énfasis en un capítulo especial sobre el paciente con enfermedad hematológica (semiología general y expresión clínica de las enfermedades hematológicas) porque el hematólogo no puede limitarse a valorar datos concernientes a su especialidad, ya que esta implica una infinidad de interacciones entre los diversos órganos y sistemas, razón por la que se requieren conocimientos en medicina interna y pediatría. La sangre es el único tejido del organismo que *“vulnera la intimidad de todos los órganos y sistemas”*, con lo cual es fácil deducir la implicación implícita.

Teniendo como base los órganos hematopoyéticos es fácil deducir los diversos síndromes hematológicos, así como la expresión *mal funcionamiento*; de ahí la importancia de hacer referencia al bazo (síndrome esplenomegálico), los ganglios linfáticos (síndrome adenomegálico), el mediastino (síndrome mediastínico), la ictericia (síndrome icterico) y los trastornos en las proteínas (estados de hiperproteinemia e hipoproteinemia), sin dejar de mencionar temas clave en todo ejercicio clínico, como los trastornos de la hemostasia (anticoagulantes y procoagulantes), anemia, cambios hematológicos en la mujer gestante, terapia transfusional y un capítulo de reciente interés, la citometría hemática automatizada, entre otros

Esperamos que lo escrito sea de utilidad y constituya una fuente de consulta rápida y general de la hematología básica, eso sí, sin pretender en modo alguno suplir la vasta bibliografía existente.

*Los autores*

# 1

## ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Se llama hematopoyesis (*hemo* sangre *poiesis* formación) la formación y desarrollo de las células sanguíneas. La proliferación, diferenciación y maduración celular del tejido hematopoyético se lleva a cabo en diversos órganos, llamados hematopoyéticos: MO, sistema fagocítico mononuclear, timo, ganglios linfáticos, bazo e hígado. La relación entre la MO y la hematopoyesis se logró conocer cuando se constató que la formación de la sangre sigue un proceso continuo y permanente de aporte de nuevos elementos formes a la circulación sanguínea. Los sitios de la hematopoyesis varían según la etapa del desarrollo del individuo, de ahí que se hable de las fases mesoblástica, hepática y medular (Fig. N° 1).

*Fase mesoblástica.* Actualmente se ha demostrado que son los eritroblastos se desarrollan en el saco vitelino, y que las células madre (*Stem cells*) se derivan de una fuente intraembrionaria localizada en la aorta. Esta fase da origen a una hematopoyesis transitoria que dura hasta las 6-8 semanas de la gestación. En esta fase, los productos hematopoyéticos reconocibles son la hemoglobina Gower 1, Gower 2 y Portlant.

*Fase hepatoesplénica.* Esta fase comienza aproximadamente a las 5 semanas del embarazo y se observan poblaciones de eritroblastos, granulocitos y monocitos en el hígado y el bazo. Son los principales sitios de hematopoyesis durante la vida fetal y se mantiene hasta las dos primeras semanas del nacimiento. Los productos hematopoyéticos de esta fase son los eritroblastos primitivos y definitivos, granulocitos, monocitos, linfocitos, megacariocitos y hemoglobinas F, A y A<sub>2</sub>.

*Fase medular.* Comienza a partir del quinto mes del desarrollo fetal; los islotes de células mesenquimatosas comienzan a diferenciarse en células sanguíneas de todos los tipos. La producción

medular comienza con la osificación y desarrollo de la médula en el centro del hueso. La clavícula es el primer sitio de la hematopoyesis medular y al sexto mes es la fuente primaria de esta actividad. Entre los productos hematopoyéticos de este periodo aparecen las células en diversos períodos de diferenciación y maduración, la eritropoyetina (EPO), la hemoglobina fetal y las formas adultas de la hemoglobina (Fig. N° 1).

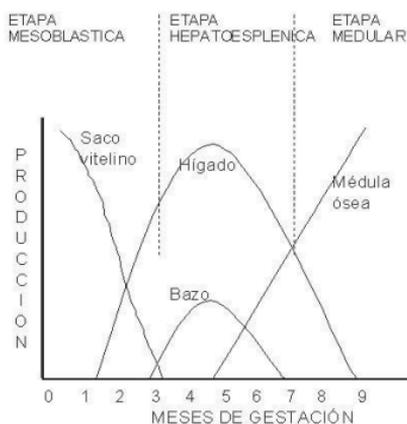


FIGURA N° 1. Sitios de la hematopoyesis

Durante la niñez temprana, la médula ósea se mantiene exclusivamente de color rojo (hematopoyética). Entre los 5 y los 7 años de edad aparece grasa en los huesos largos, en áreas antes ocupadas por la médula roja; finalmente, la médula roja en el adulto queda confinada a un proceso de centralización en huesos planos, esternón, vértebras, cráneo y pelvis (Fig. N° 1).

La médula ósea (**MO**). Se encuentra distribuida en todo el cuerpo; si se considerara un órgano único sería el más grande del organismo, con un volumen de 30 a 50 ml/Kg de peso corporal. **MO** (MO) se localiza entre las trabéculas del hueso esponjoso del esqueleto axial (diploe, esternón, vértebras y huesos ilíacos). Histológicamente se distinguen dos espacios, el vascular y el hematopoyético.

*Espacio vascular.* Comprende la arteria nutricia del hueso, la central longitudinal y la capilar, los senos venosos y la vena nutricia. Los *senos venosos* son los elementos más importantes de este

compartimiento porque constituyen el sistema de drenaje a través del cual se liberan las células sanguíneas a la circulación; estos se describen como grandes vasos de paredes delgadas; su interior está tapizado por endotelio y membrana basal y la superficie externa está revestida por las células reticulares localizadas en la adventicia de la pared de estos senos y se ramifican en el espacio perivascular.

Las *células reticulares* ocupan el 70% de la superficie adventicia de los senos venosos de la MO y, según la actividad hematopoyética, aumentan o disminuyen su espesor, es decir, cuando la actividad hematopoyética es muy intensa, como en la anemia hemolítica, estas células se hacen más delgadas y se separan de la membrana, para permitir el paso de elementos formes al espacio vascular para cubrir la demanda del paciente. Por el contrario, cuando hay actividad hematopoyética escasa, como en la aplasia medular, las células reticulares se hidratan, aumentan de volumen y toman un aspecto gelatinoso, hecho que impide la salida de las células al torrente sanguíneo; en esta condición, la biopsia de la MO refleja escaso material hematopoyético (médula amarilla).

Los vasos sanguíneos de la MO están constituidos por la arteria nutricia del hueso y la vena longitudinal central, las cuales atraviesan el hueso por el foramen óseo. En su trayecto, la arteria nutricia se ubica junto a la vena central longitudinal y origina la arteria central, esta se ramifica en arteriolas medulares ascendentes y descendentes que se dirigen hacia al endostio de la corteza ósea, donde se anastomosan con los capilares periostales y entran de nuevo a la MO para formar una red sinusoidal con los senos venosos que finalmente confluyen en la vena longitudinal central. Esta vena continúa a lo largo de la médula y sale a través del foramen por donde entró la arteria nutricia. La médula hematopoyética se encuentra adyacente al endostio, y la médula grasa ocupa la cavidad central rodeando los vasos sanguíneos (Fig. N° 2).

**Sistema fagocítico mononuclear (SFM).** Antes conocido como sistema retículoendotelial (SER), es un sistema amplio y específico distribuido en el espacio intravascular y extravascular que incluye monocitos circulantes, macrófagos fijos en la MO, hígado (células de Kupffer), bazo, ganglios linfáticos, macrófagos libres en el bazo, pulmones y cavidades serosas; células de Langerhans, células denticuladas interdigitantes y células denticuladas foliculares. Las principales funciones del SFM son la fagocitosis y la respuesta

inmunológica. Este sistema se ocupa de fagocitar y remover material de desecho y proteínas desnaturalizadas. La función inmunológica se encarga del procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos, además de la secreción de mitógenos para acelerar la activación y transformación linfocitaria.

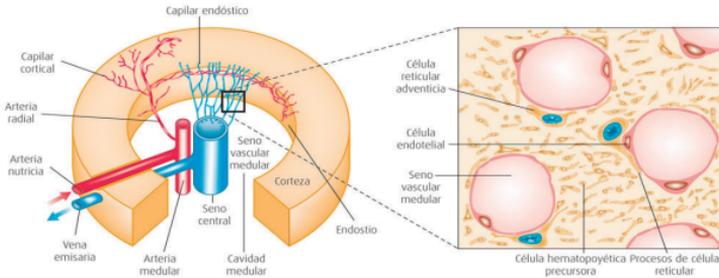


FIGURA N° 2. Vascularización de la MO (Adaptado de Saavedra JS. Atlas de Histología: Biología celular y tisular. 2° Ed. México: McGraw-Hill; 2012)

*Espacio hematopoyético.* Las células hematopoyéticas adoptan la forma de cordones entre los senos venosos. Los eritroblastos se disponen en la cara externa de esos senos bajo la forma de racimos, llamados *islotes eritroblásticos*. Estos elementos están compuestos por uno o más círculos concéntricos que rodean estrechamente a un macrófago, el cual envía pseudópodos a los diversos normoblastos, y los envuelve con la finalidad de fagocitar células anormales y núcleos de células diferenciadas (Fig. N° 3).

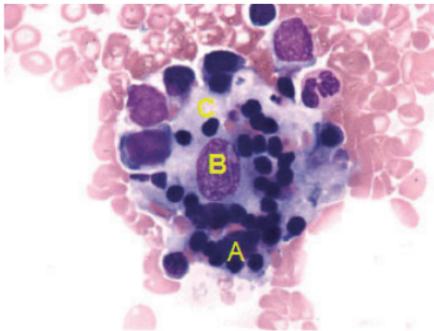


FIGURA N° 3. Islote eritroblástico. A. Precursores eritroides, B. Núcleo del macrófago, C. Citoplasma del macrófago (Cortesía de la Unidad de Hematología IHULA. Mérida. Venezuela)

Los megacariocitos, por su gran tamaño no se liberan a la circulación; estos se hallan situados por fuera de la pared vascular y liberan plaquetas a través de pequeñas aberturas existentes en el endotelio, es decir, directamente en el seno venoso. Los *granulocitos* se diferencian profundamente en los cordones hematopoyéticos y están alejados de los senos vasculares; al completar la fase de metamielocito se dirigen hacia la pared del seno venoso, lo cruzan y se liberan a la circulación general. Los monocitos y linfocitos se localizan alrededor de los vasos arteriales, cerca de los cordones hematopoyéticos.

La función principal de la MO es la hematopoyesis, que se lleva a cabo en dos compartimientos: el de células madre y el de maduración y diferenciación.

*Compartimiento de células madre.* Desde el punto de vista morfológico, las células de este compartimiento no son identificables y semejan linfocitos pequeños. La principal característica de estas células es su capacidad de dividirse y autopropagarse mediante mecanismos humorales regulatorios, tanto inhibitorios como estimuladores, hasta dar origen a las primeras células reconocibles de cada serie. Existe la *célula madre troncal pluripotencial* (CFC-CFU-ML) que da origen a la población linfoide y mieloide, es decir, a la *célula madre multipotencial linfoide* (CFC-CFU-L), que origina los linfocitos T y B, y la *célula madre multipotencial mieloide* (CFC-CFU-GEMM), que origina células madre unipotenciales (granulocitos, eritrocitos, megacariocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos) (Fig. 4). O sea, de la CFC-CFU-GEMM se origina la CFU-E, que es la unidad o célula formadora de colonias eritroides (progenitor maduro y precursor inmediato del proeritroblasto (muy sensible a la eritropoyetina); la unidad formadora de colonias de basófilos (CFU-BASO); la unidad formadora de colonias megacariocitos (CFU-MEG); la unidad formadora de colonias de eosinófilos (CFU-EO) y, por último, la unidad formadora de colonias de granulocitos y monocitos (CFU-GM), que origina la unidad formadora de colonias de granulocitos (CFU-G) y la unidad formadora de colonias de monocitos (CFU-M) (Fig. N° 4).

*Compartimiento de maduración y diferenciación.* A partir de las células unipotenciales se producen las células precursoras morfológicamente reconocibles de cada línea celular, es decir, *los precursores eritroides* -que originan los eritrocitos-, *los precursores*

de *granulocitos, monocitos y megacariocitos* -que generan los neutrófilos, eosinófilos, monocitos y plaquetas- y los *precursores basófilos* -que dan origen a los basófilos y mastocitos (Fig. N° 5).

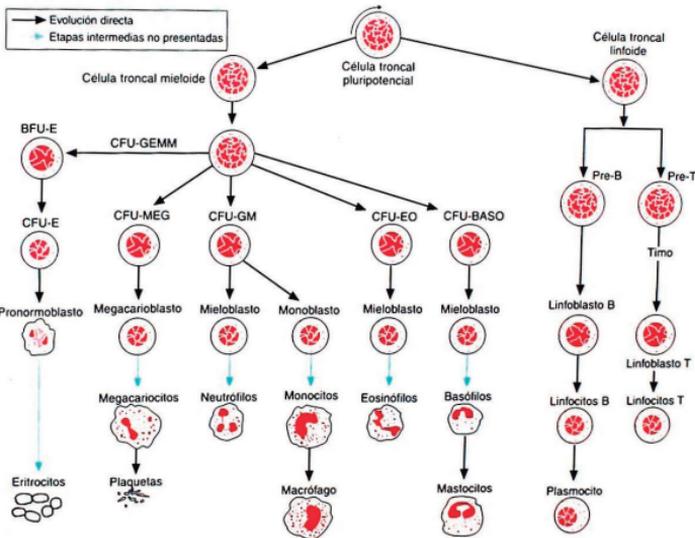


FIGURA N° 4. Hematopoyesis (Adaptado de: Wallace M Ann. Teoría Hematopoyética. En: Rodak FB, Hematología fundamentos y aplicaciones clínicas. 2ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2004. pp. 65-82.)

**Timo.** El timo es un órgano bilobulado localizado en la línea media del tórax, específicamente en el mediastino anterior, y se desarrolla a partir de la III y IV bolsa faríngea del embrión. Este órgano está totalmente desarrollado en el momento del nacimiento y sufre una progresiva involución a lo largo de la vida, aunque continúa generando una respuesta inmune. El timo está rodeado de una delgada cápsula de tejido conectivo, la cual se insinúa dentro del parénquima como septos, que originan lobulillos. Se distinguen dos áreas, una cortical y otra medular.

*Área cortical.* Está constituida por linfocitos y células altamente especializadas llamadas *nodrizas*, cuya función es promover la renovación y maduración de los linfoblastos. En la región más profunda de la corteza se encuentran las células dendríticas epiteliales, conectadas entre sí por puentes intercelulares, y que forman una red laxa que contiene la mayoría de los linfocitos; estas células expresan epítopes codificados por genes del sistema mayor de histocompatibilidad (SMH). En la parte más profunda de la corteza se encuentran los macrófagos.

*Área medular.* Es rica en células epiteliales unidas entre sí por desmosomas; estas células secretan mediadores químicos inmunológicamente activos. De igual forma se describen estructuras constituidas por células epiteliales hialinizadas e hipertrofiadas que se agrupan en forma concéntrica, llamadas *corpúsculos de Hassal*, sitios de destrucción y destino final de los linfocitos tímicos.

Tanto en la zona cortical como en la medular se encuentran vasos sanguíneos rodeados de células epiteliales, que constituyen una barrera que impide el paso de macromoléculas de la sangre al interior de la glándula y permiten el paso de linfocitos hacia la circulación general. El área comprendida entre la pared vascular y las células epiteliales constituye el espacio perivascular.

*Función.* El timo es el órgano central más importante de la inmunogénesis en los primeros años de la vida y en la conducción del sistema inmunológico durante el resto de la existencia del individuo; además, controla las funciones de homeostasis, vigilancia y defensa, es decir, es el órgano principal de los mecanismos inmunoreguladores del organismo.

**Ganglios linfáticos.** Los ganglios linfáticos son órganos del sistema linfático, de forma ovoide, con un tamaño aproximado de 1 a 5 mm de diámetro. Se disponen en cadenas a lo largo de los vasos linfáticos y van paralelos al sistema circulatorio sin formar parte de ellos. Los linfáticos transportan linfa hacia los ganglios. La linfa circula por el ganglio y lo abandona a través de los vasos linfáticos eferentes ubicados en el hilio ganglionar. Los ganglios linfáticos pueden ser superficiales (cervicales, axilares, epitrocleares, inguinales y poplíteos) o profundos (mesentéricos, mediastínicos y retroperitoneales). Su estructura es similar a la del bazo; están constituidos por una cápsula externa que forma trabéculas y actúa como sostén para macrófagos y linfocitos. Las trabéculas dividen el interior del ganglio linfático en áreas específicas como los *nódulos corticales*, localizados en la capa externa del ganglio (corteza); dentro de ellos hay folículos denominados *centros germinales*, la mayoría ligados a la producción de linfocitos. La *paracorteza* contiene la mayoría de los linfocitos T. Los *cordones medulares* se hallan en el interior del ganglio y rodean a los vasos linfáticos eferentes; compuestos por cordones de plasmocitos y linfocitos B (Fig. N° 5).

*Función.* Los ganglios linfáticos están involucrados en tres funciones: formación de linfocitos (centros germinales), procesamiento

de inmunoglobulinas específicas y filtración de partículas, desechos y bacterias que entran al ganglio linfático a través de la linfa.

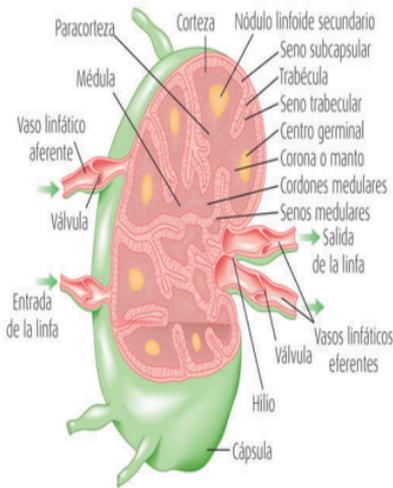


FIGURA N° 5. Estructura histológica de un ganglio normal (Adaptado de: Saavedra JS. Atlas de Histología: Biología Celular y Tisular. 2ª Ed. México: McGraw-Hill; 2012)

**Bazo.** Es el órgano linfóide más grande del organismo, y aunque es importante, no es esencial para la vida. Está ubicado justo debajo del diafragma y detrás del fondo gástrico. Es ovoide y su forma puede variar de un individuo a otro; pesa alrededor de 100 a 250 g y almacena aproximadamente 350 ml de sangre. La estructura esplénica se relaciona de modo directo con su función. El bazo está cubierto externamente por peritoneo e internamente por una cápsula de tejido conectivo que envía trabéculas hacia el interior, que lo divide en tres tipos de tejido esplénico: pulpa (blanca y roja) y zona marginal (Fig. N° 6)

*Pulpa blanca.* Está formada por folículos con centros germinales y tejido conectivo reticular laxo; está lleno de linfocitos y macrófagos libres.

*Pulpa roja.* Está compuesta por sinusoides y senos vasculares separados por cordones de tejido (cordones de Billroth), los cuales contienen macrófagos.

*Zona marginal.* Separa la pulpa roja de la blanca y es una estructura reticular con intersticios estrechos, vasos sanguíneos y pocas células.

Para entender mejor la anatomía funcional del bazo es menester conocer su vascularización. La arteria esplénica se origina en el tronco celiaco y se divide, en el hilio, en cinco ramas, que dan origen a las arterias trabeculares, las cuales se dividen progresivamente hasta penetrar la pulpa roja, la pulpa blanca y la zona marginal del bazo. La sangre que entra al bazo puede seguir la ruta del tránsito rápido (circulación abierta) o la del tránsito lento (circulación cerrada). La *circulación abierta* es una vía de flujo sanguíneo rápido sin obstrucción en la cual la sangre circula por la pulpa roja y directamente entra al sistema colector venoso. Por su parte, la *circulación cerrada* es lenta y adopta un tránsito tortuoso debido a su paso por cordones revestidos de macrófagos (cordones de Billroth) hasta llegar al sistema colector venoso; esta vía es la que mayormente adopta el bazo para su función, que es eliminación selectiva de eritrocitos, defensa inmunitaria y depósito.

**Función.** El bazo cumple las siguientes funciones: inmuniza, filtra, reserva, interviene en la hematopoyesis y regula el volumen plasmático.

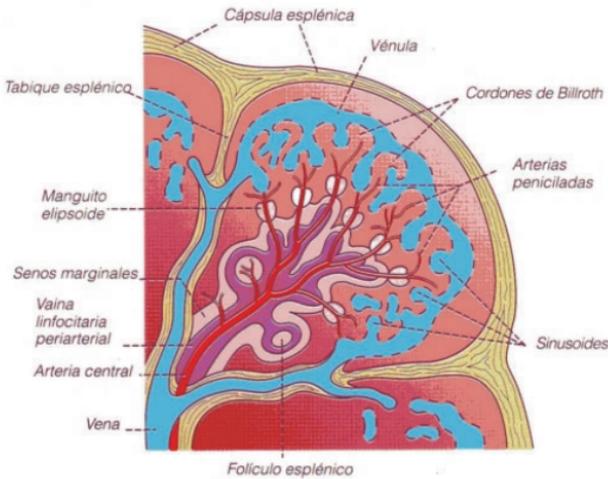


FIGURA N° 6. Bazo. Estructura histológica y circulación esplénica (Adaptado de: grupo emagister.com)

## Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

Consiste en acúmulos linfoides no capsulados situados en las áreas submucosas. Las células en cada sitio tienen distintos fenotipos y características funcionales como tejido intestinal (GALT): placas

de peyer, tejido bronquial (BALT), tejido nasofaríngeo (NALT): amígdalas y piel (SALT). La mayoría de los linfocitos intraepiteliales son de fenotipo T con predominio del tipo CD<sub>8</sub>; en los humanos, el 10% corresponde a linfocitos intraepiteliales T  $\delta$   $\lambda$ , caracterizados por la capacidad de responder directamente frente cualquier antígeno. Equivalente a los órganos mencionados, existe tejido linfoide organizado en los folículos primarios ganglionares con abundantes linfocitos B y centros germinales o folículos secundarios. La inmunidad generada en estos sitios es favorecida por la gran cantidad de anticuerpos (IgA), que se encuentran en las mucosas. Entre los órganos linfoides secundarios hay variaciones, tanto en la estructura como en la forma de llegada de un antígeno: al ganglio llega por la linfa, al bazo por la sangre y en algunos tejidos asociados a mucosas a través de las células sanguíneas; sin embargo, el proceso desencadenado por la interacción antígeno-célula linfoide en los folículos primarios se lleva a cabo de manera similar en los diferentes órganos secundarios.

Los linfocitos generados en la médula ósea y el timo recirculan por el organismo a través de la sangre y la linfa para, finalmente, entrar a los órganos linfáticos secundarios y establecer contacto con los antígenos correspondientes. Muchos linfocitos ya activados o de memoria salen de los órganos linfoides y se ubican en el lugar de entrada del antígeno con el que interaccionaron o migran a los sitios de la inflamación e infección. Otros, principalmente los de tipo T, permanecen en la circulación adheridos a las paredes de los vasos sanguíneos o dispersos en los MALT, en compañía de los linfocitos B, que se localizan principalmente en los órganos linfoides. Esta localización estratégica demuestra la amplia cobertura del sistema linfoide, creando así una vigilancia óptima y de protección específica para el organismo.

## REFERENCIAS

- CASAS ANTONIO, SALVE MARÍA L, AMICH SILVIA, PRIETO SANTIAGO.  
Hematología laboratorio clínico. Volumen. 1a ed.  
Madrid: McGraw-HILL-Interamericana de España;  
1994
- CALLAGHER PG. Hereditary elliptocytosis spectrin and protein 4.IR.  
Semin Hematol 2004; 41: 142-164.

- CALLAGER PG, FORGET BG. The red cell membranes. In Beutler E, Lichtman MA, Collers BS, et al (eds). In Williams Hematology, New York, McGraw-Hill, 6<sup>th</sup> ed. 2001, pp 333-343.
- CHASIS JA AND MOHANDS N. Erythroblastic island niches for erythropoiesis Blood. 2008; 112: 470-478.
- DISCHER DE. New insight into erythrocyte membrane organization and microelasticity. Curr Opin Hematol. 2000; 7 :177-222.
- NEAL S, STANTON L, HIGHT K. Clinical Hematology. 1<sup>a</sup> ed. Canadá, ediciones Mosby Elsevier. 2006.
- ROBLEDO GLORIA B. Órganos linfoides. Rev Fac Med UNAM. 2009; 52 (5): 234-236.
- STARR TK, JAMESON SC, HOUGQUIST KA. Positive and negative selection of T cells. Annu Rev Immunol. 2003; 21:139-142.
- WOLBER EM, DAME C, ET AL. Expression of the thrombopoietin gene in human fetal and neonatal tissues. Blood. 1999; 94:97-105.

## SEMIOLÓGÍA HEMATOLÓGICA GENERAL

Los avances tecnológicos, en los últimos años han pretendido desplazar la semiología clínica general a un segundo plano; sin embargo, aún se sostiene que la valoración lógica de los datos aportados por la anamnesis y una exploración física meticulosa continúan siendo el pilar fundamental en la práctica médica diaria. Inmersos en el poder objetivo de la tecnología, sigue siendo válida la fórmula de que un excelente interrogatorio y un buen examen físico es preferible al exceso indiscriminado de exámenes de laboratorio, los cuales, que de hecho, suponen pérdida de tiempo, molestias para el paciente y gastos innecesarios.

En la práctica clínica, el hematólogo no puede limitarse a valorar los datos estrictamente concernientes a su especialidad. La hematología, cuyo objetivo de estudio es la sangre y los órganos hematopoyéticos, implica múltiples relaciones entre diversos órganos y sistemas, por lo que es una especialidad que requiere, para su adecuado ejercicio una sólida formación en medicina interna y pediatría. Son más frecuentes los trastornos no hematológicos que se manifiestan con signos y síntomas hematológicos que las mismas hemopatías, premisa presente en el momento de la evaluación clínica de un paciente. Igualmente, hay que recordar que los trastornos hematológicos y su tratamiento dan lugar a complicaciones no hematológicas cardiorrespiratorias, neurológicas, cutáneas y gastrointestinales, las cuales se deben interpretar y manejar oportuna y correctamente. Todo lo anterior es para resaltar que la primera aproximación del hematólogo al paciente debe ser clínica. Su buen proceder, impregnado de conocimientos clínicos y un buen sentido común, le deben ofrecer importantes decisiones diagnósticas. Seguidamente se analizan las diferentes etapas de una idónea historia clínica.

### Anamnesis

Es el primer paso en el abordaje clínico del paciente hematológico. Además de recoger minuciosamente los datos generales y la

enfermedad actual, se debe hacer énfasis en los siguientes aspectos: antecedentes familiares, personales, laborales, epidemiológicos, geográficos y patológicos

*Antecedentes familiares.* Puede ofrecer información sobre el tipo de transmisión hereditaria de la enfermedad. La *herencia ligada al sexo* es típica de los trastornos de la coagulación, llámense hemofilias, enzimopatías o déficit de *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa*. La *herencia autosómica dominante* es característica de la esferocitosis, eliptocitosis, talasemias y las enfermedades de Rendú-Osler-Weber y von Willebrand. Por el contrario, la *herencia autosómica recesiva* se aprecia en hemoglobinopatías como la presencia anormal de hemoglobina SS, SC, C (codominancia autosómica), las metahemoglobinemias y ciertos trastornos de la coagulación como el déficit de factores V, VII, X.

*Antecedentes personales.* Debe indagarse sobre hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, drogas) y uso de medicamentos; recordemos que los efectos hematológicos de los fármacos son variados y en ocasiones graves, como sucede con la aplasia medular y la agranulocitosis. La promiscuidad sexual es importante en aquellos pacientes que consultan por linfadenopatías (LAP), ya que puede relacionarse con el SIDA y otras infecciones de transmisión sexual. En la mujer, la historia menstrual es básica, sobre todo cuando el motivo de consulta es la anemia. La menorragia es de por sí difícil de valorar y la subjetividad individual (paciente o médico) puede subestimar la pérdida de sangre.

*Antecedentes laborales.* El uso de disolventes y de metales pesados en diversas ramas de la industria, así como y los plaguicidas en la agricultura, son causa de hemopatías, en ocasiones graves, como la aplasia medular.

*Antecedentes epidemiológicos y geográficos.* Hay predominio de algunas patologías según las áreas geográficas: Por ejemplo, en Europa y Norteamérica, las causas más frecuentes de esplenomegalia son la hipertensión portal (cirrosis hepática por alcohol), la mononucleosis infecciosa y los síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos; por el contrario, en Latinoamérica, las hemoglobinopatías e infecciones parasitarias crónicas como la leishmaniasis y el paludismo, abarcan un alto porcentaje, aunque la tendencia es a igualar los países desarrollados. Antecedentes de contactos

con animales pueden proporcionar la clave etiológica, por ejemplo, la toxoplasmosis causa LAP generalizadas y la enfermedad por arañazo de gato ocasiona LAP axilares y epitrocleares.

*Antecedentes patológicos.* Tienen especial interés en la valoración del paciente con trastornos hemorrágicos, sobre todo en enfermedades con moderado sangrado, cuando las pruebas de la hemostasia son normales. Recordemos que las intervenciones quirúrgicas mayores que no sangran confirman el correcto funcionamiento de la hemostasia, mientras que las menores como amigdalectomías, circuncisión y extracciones dentarias son de más difícil y dudosa interpretación porque la ausencia de sangrado se puede observar con leves déficits de los factores de la coagulación.

## Exploración física

El examen físico de un paciente hematológico sigue los mismos pasos de la exploración general, pero con énfasis en los ganglios, bazo, hígado, piel, mucosas y sistema nervioso central, pues es en ellos es donde, por lo general, se manifiestan semiológicamente, los trastornos hematológicos.

## Ganglios linfáticos

La presencia de LAP es un signo frecuente en numerosas enfermedades hematológicas y no hematológicas. Las causas benignas (fundamentalmente infecciosas) son responsables del 80% de las LAP en pacientes menores de 30 años y del 40% en los mayores de 50. Los síntomas constitucionales (fiebre vespertina, diaforesis nocturna y pérdida de peso) orientan a un linfoma. La valoración de las LAP debe ser ordenada y completa para poder definir la etiología de la enfermedad.

Deben explorarse todas las regiones ganglionares asequibles a la palpación, así como señalar su localización y características semiológicas. La exploración ganglionar debe hacerse siempre con el paciente sentado frente al explorador y, luego, en decúbito supino. En ocasiones es necesaria alguna maniobra para facilitar su detección; por ejemplo, en la fosa supraclavicular, la maniobra de Valsalva produce que el vértice pulmonar empuje hacia arriba los ganglios profundos. Las LAP laterocervicales se palpan mejor

moviendo el cuello pasivamente en varias direcciones, y las axilares se facilitan con las maniobras de abducción y aducción del brazo. Es sumamente útil para orientar el diagnóstico describir localización, tamaño, consistencia y adherencia de una LAP, pero frecuentemente es la biopsia ganglionar la que permite establecer definitivamente el diagnóstico de la enfermedad.

*Localización.* El hallazgo de un grupo ganglionar y su correlación con la clínica permite sugerir el diagnóstico; por ejemplo, cuando están afectados los ganglios auriculares posteriores en un niño, acompañados de signos y síntomas de infección viral, eso nos orienta a una rubéola. Una LAP supraclavicular es grave si está ubicada en la región supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow-Troisier) y sugiere una metástasis de neoplasia intraabdominal (estómago o páncreas). Si, por el contrario, se ubica en la región supraclavicular derecha, eso nos orienta hacia una metástasis de una neoplasia pulmonar o de la mama. La misma localización en una persona joven, acompañada de diaforesis nocturna, pérdida de peso y fiebre vespertina, orientan a un síndrome linfoproliferativo crónico tipo linfoma de Hodgkin. Las LAP axilares pueden ser el primer signo de una neoplasia de la mama, y si están ubicadas en la región epitroclear sugieren sífilis (secundarismo) o enfermedad por arañazo de gato. El paciente que cursa con LAP generalizadas plantea al hematólogo un diagnóstico difícil porque la mayoría de las veces, sus causas no son hematológicas.

*Tamaño.* Se acepta que un ganglio es normal si su diámetro no supera un centímetro, aunque en la región inguinal puede ser algo más grande y no por ello ser patológico. En general, las infecciones y las enfermedades del tejido conectivo producen LAP pequeñas y móviles, mientras que en los síndromes linfoproliferativos suelen ser de mayor tamaño y consistencia; sin embargo, hay excepciones como en la mononucleosis infecciosa o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en las cuales las LAP pueden ser de mayor tamaño y llevar erróneamente al diagnóstico de linfoma.

*Consistencia.* Una LAP de consistencia pétreo sugiere metástasis. Los ganglios del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin son de mayor consistencia que los de la leucemia linfocítica crónica, que suelen ser más elásticos.

*Adherencia a tejidos subyacentes.* Los ganglios no móviles y fijos a planos profundos son generalmente metastásicos, aunque la

tuberculosis ganglionar puede presentarse con las mismas características, hecho este que lleva a errores diagnósticos.

*Crecimiento ganglionar.* En las infecciones, la manifestación y progresión de las LAP suelen ser muy rápida. Las neoplasias linfoides pueden seguir cursos distintos, así, el crecimiento lento, pero progresivo, de varias regiones ganglionares, es típico de la leucemia linfóide crónica, mientras que las LAP de los linfomas no Hodgkin son de crecimiento indolente y pueden presentar aumento, reducción o desaparecer incluso espontáneamente en el curso de la enfermedad.

## Bazo

El bazo, en condiciones normales, mide de 8 a 13 cm de longitud por 4 a 7 cm de diámetro y su peso medio es de 100 a 250 g; su eje sigue la dirección de la décima costilla izquierda y no sobrepasa la línea axilar media. Cuando existe matidez por delante de esta línea se habla de esplenomegalia percutable; de igual manera, una percusión mate del espacio de Traube, generalmente indica que está ocupado por una esplenomegalia. El espacio de Traube está limitado superiormente por la VI costilla, lateralmente por la línea axilar media e inferiormente por el reborde costal izquierdo; (normalmente, este espacio corresponde a la cámara gástrica, de percusión timpánica). Es de utilidad la percusión así por el método de Castell: el paciente en decúbito dorsal, se percute en el último espacio intercostal sobre la línea axilar anterior (punto de Castell). En condiciones normales se encuentra sonoridad, y matidez en caso de esplenomegalia. Para algunos autores, la exploración del bazo debería comenzar con la percusión, y si esta no es mate en el punto de Castell, entonces la palpación no es necesaria.

Se considera que el bazo debe aumentar de 1.5 a 2 veces su tamaño para que sea palpable en decúbito dorsal y a la inspiración profunda. Un bazo palpable es en principio patológico, aunque normalmente puede ser palpado en un 3% de adultos jóvenes y sanos, 5 a 10% de los neonatos y un pequeño porcentaje de mujeres en el postparto inmediato por flacidez de la musculatura abdominal. Una esplenomegalia se palpa en el cuadrante superior izquierdo del abdomen como una protuberancia lisa, redondeada, que se desplaza con los movimientos respiratorios; es como un *iceberg*, en el que el polo palpable es solo una parte del todo. Cuando es muy grande,

crece hacia la fosa iliaca derecha y es muy doloroso en caso de infartos, abscesos y congestión sanguínea. Las grandes esplenomegalias tienen una muesca palpable en su borde inferior (*margen crenatus*). A diferencia de las esplenomegalias de origen sistémico, las de causa hematológica son escasas y básicamente se dividen en neoplásicas y no neoplásicas; estas últimas, en su mayoría, son causadas por anemias hemolíticas.

## Piel

*Palidez cutánea mucosa.* Constituye la alteración más frecuente de la piel y se debe a la disminución de la hemoglobina. Existen ciertas situaciones en que la correlación “hemoglobina y palidez” no coinciden, y es así que en anemias clínicamente bien toleradas, la palidez de la piel no se observa en individuos expuestos al sol, tez morena o negra y alcohólicos. El color de los pliegues de la palma de la mano constituye un índice fiable, el cual se mantiene rosado hasta que la hemoglobina desciende a 7 g/dl. El lecho ungueal y la conjuntiva ocular, en presencia de anemias extremas se traducen en palidez, pero no en las anemias leves.

*Púrpura.* Se debe a una alteración plaquetaria o vascular; se encuentra frecuentemente en las hemopatías que cursan con diátesis hemorrágica y se expresan en tres hallazgos clínicos: petequias, equimosis y víbices. Las *petequias* son hemorragias de aspecto puntiforme de 1 a 3 mm que resultan de la extravasación de sangre de los capilares dérmicos; se localizan preferentemente en áreas sometidas a alta presión venosa como las extremidades inferiores. *Equimosis*, la extravasación adquiere una apariencia macular uniforme y de mayor tamaño. Las *víbices* son lesiones purpúricas que adoptan una apariencia alargada y serpiginosa, y cuando la diátesis hemorrágica compromete los tejidos blandos y profundos, ocasionan *hematomas*.

*Varios.* El *vitiligo* (falta total de pigmentación) es más frecuente en pacientes con anemia megaloblástica. La *ictericia* se detecta cuando la cifra de bilirrubina total es igual o superior a 2 mg/dl; debe valorarse siempre a la luz del día y en la conjuntiva ocular, pues si es muy discreta puede pasar inadvertida. La *cianosis*, aunque poco frecuente en las enfermedades hematológicas primarias, se observa básicamente en las metahemoglobinemias (aumento en la concentración de metahemoglobina en la sangre). La coloración

*rojoazulada* de la piel es típica de todas las enfermedades neoplásicas que cursan con poliglobulia. Un signo poco frecuente, pero muy característico, es la púrpura periorbitaria bilateral (“púrpura en mapache”) asociada a la amiloidosis.

**Fondo de ojo.** El déficit severo de vitamina B<sub>12</sub> produce atrofia de la mácula óptica, mientras que el edema de la papila se observa en las infiltraciones leucémicas meníngeas. Las gammopatías monoclonales (macroglobulinemia de Waldenström y mieloma múltiple) pueden cursar con un síndrome de hiperviscosidad; en estas se observan dilataciones y segmentaciones de las venas retinianas. En los pacientes con drepanocitosis es frecuente observar en la retina, secundario a obstrucción vascular, una neovascularización con formación de aneurismas arteriovenosos produciendo hemorragias, desprendimiento de retina y dificultades visuales. Los pacientes con trombocitopenia severa presentan hemorragias retinianas. Otros: la anemia ferropénica puede producir un color azulado de la esclerótica sobre todo en niños y mujeres jóvenes.

**Boca.** La lengua presenta un aspecto liso y depapilado en las anemias megaloblástica y ferropénica. La mucosa oral puede mostrar lesiones eritematosas y ulceraciones profundas en el paciente con neutropenia. La presencia de placas blanquecinas con bordes geográficos son típicas de la candidiasis oral, frecuente en las neutropenias de larga evolución. Un *muguet* en un paciente con neutropenia y acompañado de disfagia permite sospechar de una esofagitis candidiásica. La hipertrofia gingival en un paciente con leucemia aguda es sugestiva de una leucemia mielóide aguda con componente mielomonocítico o monocítico. En las mucositis oral secundaria a terapia con metotrexate, las lesiones involucran el piso de la boca, el borde de la lengua y el paladar blando, excepto el paladar duro y las encías.

**Sistema nervioso.** Existen muchas hemopatías que cursan en su inicio o al final del padecimiento con alteraciones neurológicas. Es importante averiguar antecedentes nutricionales, hábitos psicobiológicos y laborales. Por ejemplo, la anemia megaloblástica cursa con alteraciones de los cordones posteriores (mielosis funicular) reversible con el tratamiento oportuno; la toxicidad por plomo se observa en pacientes que manejan indiscriminadamente gasolina y baterías de vehículos. El uso de alcaloides de la vinca cursa con mononeuropatías y polineuropatías.

Los antecedentes geográficos y étnicos son relevantes; por ejemplo, las porfirias cursan con crisis convulsivas; las hemoglobino-patías, como la enfermedad de células falciformes, se complican con accidentes cerebrovasculares y las infiltraciones meníngeas de las leucemias agudas como una manifestación extrahemato-lógica inicial o una recaída del paciente que recibe tratamiento antineoplásico.

Las gammopatías monoclonales son enfermedades que cursan con afectación neurológica, que puede ir desde una simple mono-neuropatía hasta una verdadera urgencia oncológica como la lesión medular irreversible. El síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenström se complica con manifestaciones vasculares isquémicas. La amiloidosis, con mononeuropatías múltiples (síndrome del túnel del carpo) y neuropatías autonómicas (hipo-tensión ortostática). Es alta la incidencia de lesiones ocupantes de espacio en el SNC (linfoma no Hodgkin) en pacientes con SIDA.

## REFERENCIAS

- BARKUN, AN *ET AL.* *The bedside assessment of splenic enlargement.* Am J Med.1991; 912-915.
- BEUTLER E, LICHTMAN M, COLLER MB. *Williams Hematology.* 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, McGraw-Hill, 2005.
- BOWE,F,J.W. *Clinical and laboratory diagnosis of hemorrhagic disorders, en Disorders of Hemostasis.* En Ratson O. D. Forbes (ed). Philadelphia, WB Saunders.1999, pp 48-74.
- CARABALLO J.A. *Diagnóstico diferencial en medicina interna.* 2<sup>a</sup> ed. Mérida Venezuela, Universidad de los Andes, Consejo de Publicaciones, 2007
- HART, R.G; KANTER M.C. *Hematologic Disorders and Ischemic Stroke.* Stroke. 1999; 21: 1111-1121.
- OTTO, R NECKS masses benign or malignant? Postgrad Med. 1990; 88 (1):199-204.

---

PETER M. BANKS, WILLIAM G. KRAYBILL. Patología para el cirujano. 1ª ed. México. DF, McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A, 1988.

SAPIRA J.D. The Art Science of Beside Diagnosis. 1ª ed. Baltimore, Urban-Scharzenberg, 1991.

WALLERSTEIN, RO (1992) Splenomegaly on routine examination. Emerg Med.1992; 24 (8):81-92.

YOUNG NS, GERSON SL, HIGH AK. Clinical Hematology. 1ª ed. Canadá, Editorial Mosby Selvier. 2006.

3  
EXPRESIÓN CLÍNICA  
SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS  
DE LAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Como en todas las enfermedades, el ser humano incursiona en el contexto del hombre que reacciona y responde como un todo ante el compromiso de alguno de sus órganos. Las enfermedades hematológicas comprometen, sin excepción, todas las estructuras y funcionamiento de la economía: piel, faneras y mucosas, aparatos digestivo, cardiovascular, renal, urológico, pulmonar, sistema musculoesquelético y neuropsiquiátrico. Por tal razón, el médico hematólogo, internista y pediatra deben estar alerta en la búsqueda de hallazgos, no necesariamente hematológicos, con el fin de brindar al paciente, una pronta y acertada atención. De seguida se describen las manifestaciones más frecuentes en la práctica diaria.

### Piel y mucosas

La piel es uno de los órganos que frecuentemente se afecta en las hemopatías de manera inespecífica; de ahí la importancia de tener en mente dicha repercusión. Seguidamente se describen algunos hallazgos clásicos para el diagnóstico de las enfermedades hematológicas.

*Rubicundez.* Es la coloración rojiza de la piel, secundaria a la vasodilatación de los plexos dérmicos por alteraciones de la piel y su contenido sanguíneo. Constituye un hallazgo importante en los pacientes con policitemia y se le llama eritrosis con la clásica “facies eritrósica”. La rubicundez se localiza, además de en la cara, en el cuello, la parte anterosuperior del tórax y las mucosas (conjuntivas y bucofaríngea). Esta rubicundez también se observa en pacientes con tumor carcinoide, feocromocitoma y mastocitosis sistémica.

*Prurito.* Es frecuente en el linfoma de Hodgkin, micosis fungoide, ferropenia severa y policitemia rubra vera (en esta última, el prurito se pone de manifiesto al contacto con agua caliente).

*Eritromelalgia.* Consiste en un enrojecimiento y un aumento de la temperatura de la piel, particularmente en las extremidades inferiores; acompañados de dolor intenso y precipitados por la exposición al calor. Cede con el uso de aspirina y se asocia a los síndromes mieloproliferativos crónicos policitemia rubra vera y trombocitemia esencial.

*Úlceras maleolares.* Se observan en las anemias hemolíticas hereditarias como esferocitosis, drepanocitosis y talasemia mayor. Se localizan en el maléolo interno, a diferencia de las úlceras vasculares (úlceras varicosas) de localización externa.

*Telangiectasias.* Son típicas de la enfermedad de Rendú-Osler-Weber (se localizan en mucosa oral, nasal, labios y piel), síndrome de TEMPI (telangiectasias, facies eritrósica, gammapatía monoclonal, edema perirrenal e hipoxemia por *shunt* pulmonar), carcinoma de vías biliares y piel.

*Herpes zoster.* Adenocarcinoma gástrico, leucemias y micosis fungoide

*Eritrodermia.* Micosis fungoide y síndrome de Sézary

*Penfigus vulgaris.* Linfomas y enfermedad de Hodgkin

*Púrpuras.* Se observan en el síndrome de Henoch-Shönlein; aquí, las lesiones purpúricas se distribuyen preferentemente en las nalgas y extremidades inferiores; tienen un componente inflamatorio, equimótico y petequeial. A diferencia de las coagulopatías, no afecta los tejidos blandos subyacentes (celular subcutáneo, planos musculares). Por su parte, en la púrpura trombocitopénica inmune, las equimosis predominan sobre las petequias y estas últimas son generalizadas tanto en la piel como en las mucosas. Las gammapatías monoclonales (mieloma múltiple, amiloidosis) pueden producir una púrpura equimótica, limitada de preferencia en la cara, brazos y dorso de las manos.

*Vesículas y necrosis cutánea.* Es frecuente observar este tipo de lesiones en pacientes neutropénicos con infecciones por

*Herpesvirus* o gérmenes gramnegativos, particularmente por *P. aeruginosa*. Los pacientes con sepsis severa que cursan con CID presentan zonas de necrosis cutánea por microtrombos. En el paciente neutropénico febril se observa necrosis, particularmente en las regiones anal, perianal y en zonas con solución de continuidad particularmente por la instalación de catéteres endovenosos.

*Medicamentos.* Los esteroides producen púrpura en antebrazos y dorso de las manos similar a la púrpura senil de Bateman. Los pacientes que reciben penicilinas antipseudomónicas y alopurinol pueden presentar una erupción cutánea generalizada acompañada de prurito. Los enfermos que reciben frecuentemente concentrados globulares tienen hiperpigmentación de aspecto bronceado, secundario a la hemosiderosis. El uso de radioterapia puede provocar una pigmentación local en las zonas radiadas. La reacción injerto contra huésped produce en la fase aguda erupción descamativa palmoplantar y en la crónica una apariencia liquenoide y esclerodérmica.

El *síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas*, visto tras la recuperación hematológica de una quimioterapia altamente tóxica, cursa con erupciones cutáneas inespecíficas, compromiso hepático, fiebre, linfadenopatías y leucocitosis con eosinofilia. Responde prontamente con el uso de esteroides.

La bleomicina produce una pigmentación de aspecto “sucio” localizada en las puntas de los dedos y en los pliegues cutáneos, a diferencia del busulfán, que induce una hiperpigmentación generalizada. El metotrexate a altas dosis ocasiona mucositis necrótica en el intestino, conocida como enterocolitis necrohemorrágica. Con el uso de alcaloides de la vinca y algunos antracíclicos, estos, al extravasarse de la venoclisis producen úlceras cutáneas profundas. También se ven úlceras localizadas en el tronco y abdomen con el uso de la warfarina sódica.

*Leucémides.* Esta infiltración cutánea es más frecuente en la leucemia mieloide aguda con componente mielomonocítico o monocítico. Desde el punto de vista anatomopatológico, estas manifestaciones pueden ser *inespecíficas* (no se observan células leucémicas) como paniculitis y vasculitis o, *específicas*, que contienen células leucémicas. También existe el término leucemia cutánea aleucémica (leucemia extramedular), que, curiosamente, aparece 10-14 días antes de una leucemia.

*Ictiosis.* Se caracteriza por sequedad cutánea, engrosamiento y descamación de la piel; se observa en los pacientes con linfoma de Hodgkin. Los linfomas cutáneos T producen una diversidad de lesiones según el momento evolutivo de la enfermedad, y sirven para clasificar su estadio; en sus fases iniciales son frecuentes las dermatitis inespecíficas y las lesiones de aspecto eczematoide; posteriormente aparecen placas eritematosas e incluso eritrodermia generalizada, y en estadios avanzados, masas tumorales cutáneas con tendencia a necrosarse. El complejo parapsoriasis-poiquilodermia se describe exclusivamente en los linfomas cutáneos y se caracteriza por una atrofia epidérmica con infiltrado linfocítico pericapilar.

*Lesiones lipídicas.* Los *xantomas* se localizan en el tronco y la superficie extensora de las extremidades superiores e inferiores (mieloma múltiple); el *xantelasma*, por lo general se ubica en los párpados, aunque puede ser generalizado, y el *xantogranuloma necrobiótico* es de localización periorbitaria. Todos ellos se asocian a linfomas, mielomas e, indudablemente, a las dislipidemias.

*Urticaria pigmentosa.* Se ha relacionado con síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos crónicos, incluso previos a la aparición de la enfermedad.

*Vasculitis leucocitoclástica.* Se caracteriza por alteraciones purpúricas palpables, petequias o lesiones papulares. Se describe en pacientes portadores de mieloma múltiple y tricoleucemia.

*Síndrome de Sweet* (dermatosis neutrofilica febril). Se caracteriza por fiebre, leucocitosis con neutrofilia e infiltración cutánea por células mieloides maduras. Se asocia a síndromes mieloproliferativos crónicos y agudos.

*Pioderma gangrenoso.* Consiste en un cuadro inflamatorio y destructivo de la dermis e hipodermis. Comienza como un nódulo o pústula que evoluciona hacia una úlcera dolorosa. Se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal, gammapatía monoclonal, síndromes mieloproliferativos crónicos y enfermedades reumatológicas.

*Otras.* Eritema palmar (cirrosis hepática), tromboflebitis migratoria o síndrome de Trosseau (cáncer, particularmente de páncreas).

## Manifestaciones músculoesqueléticas

*Dolores óseos.* El dolor óseo es un síntoma relativamente habitual en las hemopatías. La causa más frecuente es el compromiso óseo debido a expansión y crecimiento de células neoplásicas en la MO. Constituye el principal síntoma de presentación del mieloma múltiple; en el que además se producen lesiones osteolíticas, hecho que condiciona fracturas patológicas, sobre todo en las vértebras y huesos largos. Un signo peculiar y frecuente en los pacientes con neoplasias hematológicas, particularmente en las leucemias, es el dolor que se produce a la digitopresión esternal (signo de Wintrobe).

Se describen neoplasias hematológicas con dolores óseos localizados debido a que están circunscritas en un área anatómica determinada; por ejemplo, en el plasmocitoma óseo solitario, el granuloma eosinofílico y el cloroma. Los infartos óseos producen ostealgias por mecanismos irritativos y no necesariamente expansivos o líticos, como los observados en la crisis drepanocítica (crisis dolorosas), las leucemias agudas y la coagulación intravascular diseminada.

*Dolores articulares.* Las articulaciones pueden verse afectadas por diversos procesos; la leucemia linfoide aguda, puede iniciarse con un cuadro de poliartritis generalizada semejante a las enfermedades reumáticas. La hemartrosis de grandes articulaciones, provocada por un traumatismo banal, es frecuente en el paciente hemofílico (y de no tratarse inmediatamente da lugar a las típicas artritis deformantes). También se describen los espasmos del músculo psoas, secundarios a sangrados retroperitoneales. De igual forma se observa poliartritis de grandes articulaciones en los pacientes que tienen púrpura de Henoch-Shönlein y hemocromatosis primaria.

El uso prolongado y continuo de esteroides es causa de miopatía de los músculos proximales de las extremidades inferiores y de necrosis aséptica del cuello del fémur. La afectación articular por hiperuricemia secundaria a un síndrome de "lisis tumoral" constituye un signo de presentación de la leucemia mieloide crónica o una complicación de su tratamiento. Son frecuentes las mononeuropatías múltiples y el síndrome del túnel del carpo en la amiloidosis. Se describe la característica "facies orientaloide" de la talasemia mayor debido a la hiperplasia eritroide de los huesos de la cara. También se observan anomalías esqueléticas en la anemia de Blackfan-Diamond, que es una eritroblastopenia autosómica recesiva asociada con

anormalidades de las falanges de los dedos o huesos del cráneo. La anemia de Fanconi cursa con hipoplasia o agenesia del radio.

## Manifestaciones digestivas

*Disfagia.* Es un síntoma frecuente en la esofagitis candidiásica del enfermo neutropénico. En el paciente con anemia ferropénica severa se produce el síndrome de Plummer-Vinson, que consiste en una disfagia progresiva secundaria a una atrofia severa de la mucosa esofágica que puede acompañarse de estenosis postcricóidea y el síndrome de Paterson-Kelly, que cursa con disfagia sin membrana postcricóidea. Los pacientes que presentan una masa mediastínica gigante *bulky* también pueden cursar con disfagia. Es frecuente la disfagia en la glositis de las anemias carenciales, así como la macroglosia observada en la amiloidosis.

*Hemorragia digestiva.* Son frecuentes las gingivorragias en pacientes con trombocitopenia, uremia y disproteinemias. La hemorragia gastrointestinal se observa en los síndromes mieloproliferativos crónicos por defecto plaquetario cualitativo (trombocitemia esencial). El úlcus péptico se presenta en pacientes con policitemia vera. La telangiectasia hereditaria puede ocasionar sangrado digestivo crónico, silente y presentarse con anemia ferropénica.

*Dolor abdominal.* Se presenta dolor abdominal agudo en la ruptura esplénica espontánea de la mononucleosis infecciosa, en el infarto esplénico observado en la drepanocitosis (crisis vasooclusivas) y en la porfiria aguda intermitente (alteraciones en la síntesis del *Hem*). Se observan sangrados retroperitoneales en los pacientes hemofílicos, terapia con warfarina o por extravasación de sangre de pequeños vasos de la pared intestinal en la púrpura de Henoch-Shönlein. Pacientes que reciben alcaloides de la vinca pueden presentar dolor abdominal agudo por íleo paralítico.

Los cólicos por litiasis biliar en un paciente joven que presenta anemia hemolítica sugiere esferocitosis hereditaria. La ictericia de causa no hemolítica puede ser la manifestación de un linfoma (por compresión de las vías biliares por linfadenopatías del hilio hepático). Los fármacos antineoplásicos (antracíclicos y antimetabolitos) pueden causar ictericia y dolor del hipocondrio derecho por hepatitis tóxica. Los pacientes que han recibido múltiples transfusiones sanguíneas son propensos a padecer hepatopatías virales crónicas

por virus hepatotropos o por sobrecarga de hierro (hemosiderosis secundaria).

## Varios

*Diarreas.* Son características de los linfomas intestinales, amiloidosis y, en raras ocasiones, en la enteritis por radiación.

*Hipertensión portal.* Se describen en los síndromes mieloproliferativos crónicos con esplenomegalia gigante (hipertensión esplénica o prehepática) y también por trombosis de las venas mesentéricas y suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Las esplenomegalias gigantes de los síndromes mieloproliferativos crónicos, Kala-azar y paludismo crónico producen, aparte de un hiperesplenismo funcional, un “hiperesplenismo anatómico compresivo” con síntomas de incontinencia fecal, ya que el bazo ejerce un efecto compresivo en el colon descendente y vence los mecanismos normales de control del esfínter rectal (efecto del tubo de pasta dental), además de estreñimiento crónico y sensación de plenitud u ocupación abdominal.

## Manifestaciones cardiacas

En la actualidad, la sobrevida de los pacientes con cáncer es mayor, es decir, un mayor porcentaje de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años comparada con años anteriores. No obstante, los efectos tóxicos (tempranos o tardíos) de los tratamientos antineoplásicos amenazan su mejoría. La toxicidad cardiaca, especialmente la insuficiencia cardiaca, puede ser un efecto colateral que altera la efectividad del tratamiento disminuyendo así la calidad de vida e impactando en la sobrevida libre de enfermedad y global.

En marzo del año 2017, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicó la guía para la prevención y supervisión de la disfunción cardiaca en pacientes adultos sobrevivientes de cáncer con el propósito de desarrollar recomendaciones para la prevención y vigilancia de la función cardiaca en estos enfermos. La guía se basó en los resultados de una revisión sistemática que compiló 104 estudios clínicos publicados entre 1996-2016, los cuales fueron evaluados por el comité de guías de la ASCO para la emisión de las recomendaciones.

La guía se basa en cinco puntos fundamentales:

1. *Identificar los pacientes en riesgo de desarrollar una disfunción cardíaca.* Valorar la exposición a los antracíclicos, radioterapia e inhibidores de la *tirosina quinasa*, así como los posibles factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias y obesidad).
2. *Estrategias para prevenir o minimizar el riesgo antes de iniciar la terapia.* Se hace a los pacientes una evaluación clínica exhaustiva para descartar los posibles factores de riesgo cardiovascular y así evitar, o minimizar, el uso de terapias cardiotóxicas.
3. *Medidas para minimizar el riesgo durante la administración de la terapia.* Consiste en modificar y tratar los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias y obesidad); incorporar cardioprotectores al tratamiento (dexrazoxano), administrar una infusión continua liposomal de antracíclicos y valorar las dosis, los campos a tratar y la tecnología a utilizar en los pacientes que reciben radioterapia mediastinal.
4. *Supervisión de los pacientes durante el tratamiento.* Se debe hacer el seguimiento por el cardiólogo, estudios de imagen (ecografía cardíaca, medicina nuclear, resonancia magnética) y medición de biomarcadores séricos (troponinas, péptido natriurético).
5. *Supervisión de los pacientes con riesgo de disfunción cardíaca después del tratamiento.* Esta evaluación requiere una cuidadosa historia clínica y examen físico, así como la identificación temprana de los signos y síntomas relacionados con la cardiotoxicidad.

En sí, lo más importante ante el incremento de la sobrevida global de estos pacientes es que se adopten y cumplan estas recomendaciones para la subsecuente prevención y vigilancia de la función cardíaca de los pacientes oncológicos en remisión.

La toxicidad cardíaca por los fármacos antineoplásicos se puede dividir en cardiotoxicidad por fármacos antracíclicos y por fármacos no antracíclicos.

*Cardiotoxicidad por fármacos antracíclicos.* La toxicidad es proporcional a la cantidad administrada; de ahí la necesidad de

saber la dosis máxima de cada uno de ellos para evitar sus efectos. Los tres mecanismos más aceptados son:

Primer mecanismo (formación de radicales libres como el superóxido). El efecto directo de estos fármacos sobre la membrana celular permite la liberación de sustancias vasoactivas, especialmente el superóxido, que lesiona las membranas celulares por peroxidación de los lípidos y las mitocondrias, abundantes en las células miocárdicas, y de ahí su mayor toxicidad. Además, se ha demostrado que en el miocardio existe un bloqueo selectivo de los mecanismos de detoxificación de superóxidos.

Segundo mecanismo. Estos fármacos se fijan tanto en las membranas celulares de las células neoplásicas como en las miocárdicas, lo cual altera la permeabilidad de estas al calcio y de ahí su efecto tóxico.

Tercer mecanismo. Provocan indirectamente daño miocárdico debido a la liberación de histamina, catecolaminas y prostaglandinas.

Existen tres formas clínicas de la cardiotoxicidad por antracíclicos. Veámoslas.

*Forma asintomática o subclínica.* Ocurre en un 50% de los pacientes tratados con antracíclicos con dosis inferiores a 550 mg/m<sup>2</sup>. Su uso por tiempo prolongado produce alteraciones funcionales y morfológicas que llevan a las alteraciones agudas y crónicas.

*Forma aguda.* Comprenden cuatro manifestaciones clínicas: síndromes pericarditis-miocarditis, insuficiencia cardiaca, arritmias y infarto del miocardio. *El síndrome pericarditis-miocarditis* se presenta sin previa historia de insuficiencia cardiaca y es de pronóstico fatal; *se caracteriza por la instauración aguda de falla cardiaca por miocarditis aguda y derrame pericárdico.* *Insuficiencia cardiaca izquierda:* ocurre generalmente en pacientes con fracción de eyección disminuida por cardiopatías estructurales previas. *Los trastornos del ritmo y la frecuencia cardiaca* son las expresiones más comunes y frecuentes por cardiotoxicidad aguda de estos agentes, sobre todo la taquicardia sinusal; en su mayoría son reversibles y su aparición e intensidad no predisponen al desarrollo de cardiomiopatía crónica, excepto si hay previa existencia de cardiopatía isquémica.

*Forma crónica.* Consiste en una cardiomiopatía crónica que conduce a la insuficiencia cardíaca congestiva grave; se relaciona con la dosis total y evoluciona rápidamente a insuficiencia cardíaca refractaria con alta mortalidad.

*Cardiotoxicidad por fármacos no antracíclicos.* Debido a una mayor comprensión de la biología molecular del cáncer se han identificado nuevas vías terapéuticas y, por consiguiente, cambios drásticos en el enfoque terapéutico. El desarrollo de fármacos inhibidores de la *tirosina-quinasa*, inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores han mejorado significativamente el tratamiento de muchas neoplasias sólidas y líquidas. Sin embargo, estos tratamientos tienen una mayor toxicidad, que incluye accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio, hipertensión arterial sistémica y arritmias, hechos que bien pueden limitar su uso.

1. Inhibidores de la *tirosina-quinasa* (ITKS). Se emplean en las anormalidades de las vías de señalización celular por una sobreexpresión de proteínas *quinasas* o *mutasas* que afectan el aminoácido tirosina, como ocurre en la leucemia mieloide crónica. El nilotinib y el ponatinib están asociados con enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica. El ibrutinib, con actividad contra la *tirosina quinasa* de Bruton (BTK), aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, el linfoma de células del manto y la macroglobulinemia de Waldenström, está asociado con fibrilación auricular y hematomas subdurales.
2. Inhibidores del proteosoma. Se usan en neoplasias dependientes de los proteosomas (complejos multienzimáticos que participan en la degradación de proteínas y la homeostasis), necesarios para la supervivencia y proliferación tumoral (mieloma múltiple) por ejemplo, el carfilzomib induce hipertensión arterial.
3. Fármacos inmunomoduladores (IMIDS) y otras inmunoterapias. Aprovechan el propio sistema inmunológico del organismo para identificar apropiadamente y destruir las células cancerosas. Se han empleado en el mieloma múltiple y la amiloidosis; por ejemplo, la lenalidomida está relacionada con trombosis venosa, enfermedad coronaria y cerebrovascular, de ahí que este fármaco deba ser evitado en lo posible en pacientes con estas comorbilidades.
4. Antimetabolitos. El tratamiento con altas dosis de 5-fluorouracilo (5FU) o capecitabina (prodroga oral) están relacionados con isquemia

- o infarto cardíaco. El efecto de estos medicamentos causa disfunción endotelial vascular coronaria que puede culminar en un espasmo coronario y trombosis (incidencia de 1% a 68%). Los pacientes con enfermedad coronaria previa son especialmente vulnerables al 5-FU y presentan un alto riesgo de desarrollar eventos cardíacos isquémicos. Además, otros factores como la infusión continua de 5-FU, la irradiación mediastinal previa y la administración simultánea de otros anti-metabolitos pueden aumentar el riesgo. En ocasiones poco frecuentes, la administración del 5-FU tiene una evolución letal debido al desarrollo de arritmias, insuficiencia cardíaca o choque cardiogénico.
5. Otros. La bleomicina, etopósido, vinblastina y bevacizumab pueden producir apoptosis endotelial con el desarrollo de eventos trombóticos arteriales secundario al efecto anti-VEGF que condiciona una disminución de la capacidad regenerativa de las células endoteliales en respuesta a un trauma.
  6. La radioterapia. Es proporcional a la dosis de radiación, con un incremento de un 7,4% por Gray de radiación. Esta induce una amplia variedad de cambios fibróticos que condicionan cambios en la estructura cardíaca, lo que contribuye al desarrollo de cardiomiopatía restrictiva, la pericarditis constrictiva y el engrosamiento de las válvulas.

*Otras alteraciones cardíacas no relacionadas con los fármacos antineoplásicos.* La hipertensión arterial sistólica se observa en enfermedades que cursan con aumento del volumen intravascular, como policitemia vera, mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström. En los síndromes mieloproliferativos crónicos se describe isquemia que afecta los dedos de las manos y los pies debido a microtrombos de las arterias digitales. También se observa el fenómeno de Raynaud secundario a la crioglobulinemia en las gammopatías monoclonales. Las linfadenopatías inguinales de gran tamaño *bulky* pueden comprimir en este sitio el sistema venoso y linfático y ser causa de edema en miembros inferiores.

*Insuficiencia cardíaca de alto gasto.* Se observa en la anemia severa que ocasiona aumento del gasto cardíaco, aunque este, realmente, se produce más por disminución de la resistencia vascular periférica que por aumento de la frecuencia cardíaca. La menor viscosidad sanguínea y mayor velocidad circulatoria facilitan el flujo sanguíneo para compensar la menor capacidad de transporte de oxígeno. La sintomatología guarda estrecha relación con la severidad de la anemia, la edad del paciente y su condición física. En anemias

moderadas, los síntomas (disnea y palpitaciones) aparecen durante el ejercicio como expresión de los ajustes fisiológicos. En un paciente sin otra comorbilidad, cifras de hemoglobina de 9 a 11 g/dl ocasionan moderada palidez y leve taquicardia en reposo; menor de 7 g/dl disnea de esfuerzo y con cifras inferiores de 3 g/dl disnea de reposo y manifestaciones de insuficiencia cardiaca, conocida como *cor anémico*. Es frecuente la presencia de soplos cardiacos funcionales por turbulencia al aumentar el flujo sanguíneo. Si la anemia es muy severa se aprecian cambios en el electrocardiograma, como depresión del segmento ST, ondas T aplanadas o invertidas, prolongación del intervalo QT y trastornos de la conducción AV.

### Manifestaciones renales y urológicas

*Orinas coloreadas.* Se observan en pacientes con *hemoglobinuria paroxística nocturna*; la hemoglobinuria se presenta en la primera diuresis de la mañana. Las orinas rojas se ven en pacientes con porfiria y posterior a la administración de antracíclicos y tras la ingesta de remolacha (beecturia). La hematuria asintomática ocurre en enfermos bajo tratamiento con anticoagulantes y en trombocitopenias que se presentan con enfermedades de base (litiasis, neoplasias malignas, pólipos). La hematuria, acompañada de coágulos y manifestaciones de cistitis (cistitis hemorrágica), se describe en los tratamientos con ciclofosfamida e ifosfamida.

*Insuficiencia renal.* Es frecuente en el mieloma múltiple, las transfusiones ABO incompatibles, la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico-urémico y por fármacos (aminoglucósidos, anfotericina B, AINES). Se describe el síndrome nefrótico en la amiloidosis, enfermedad por depósito de cadenas ligeras y pesadas y linfoma de Hodgkin.

*Varios.* La leucemia mieloide crónica y la drepanocitosis son causas de priapismo. El compromiso de la médula espinal por un plasmocitoma o linfoma puede ocasionar una vejiga neurogénica (retención urinaria) o disfunción eréctil. En la leucemia linfocítica aguda es frecuente el aumento del volumen testicular como consecuencia de infiltración neoplásica. Se llaman *santuarios* los órganos del cuerpo humano en los que los fármacos antineoplásicos no pueden eliminar células tumorales por su difícil acceso, debido a que se encuentran protegidas por las barreras como la hematotesticular del testículo o la hematoencefálica en el SNC.

## Manifestaciones endocrinas y metabólicas

*Alteraciones del área ginecológica.* La menorragia se puede presentar por diátesis hemorrágica. La amenorrea se produce después del tratamiento con quimioterapia a altas dosis y en la anemia ferropénica severa. En mujeres con anemia megaloblástica se observa infertilidad, reversible después del tratamiento. La esterilidad definitiva se presenta tras tratamientos antineoplásicos a dosis elevadas y por tiempo prolongado (mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, procarbazina).

*Alteraciones de la hipófisis.* Se describe la diabetes insípida por infiltración del lóbulo posterior esta, asociada a leucemias agudas, linfomas y mielofibrosis idiopática. Por otra parte, la secreción inadecuada de hormona antidiurética se observa con la administración de vincristina, vinblastina, ciclofosfamida y melfalán, que lleva a un estado de hiponatremia con la consiguiente sintomatología neurológica: estupor, convulsiones y coma.

*Fiebre.* La fiebre en el paciente con enfermedad hematológica plantea diversos diagnósticos diferenciales, entre los cuales están:

1. *Manifestación de la enfermedad hematológica:* crisis hemolítica (hemólisis intravascular), hemopatías malignas: linfomas (llamada fiebre de Pel-Ebstein), leucemias, y como una manifestación paraneoplásica (liberación de citocinas).
2. *Manifestación de una complicación infecciosa.* Es frecuente en las hemopatías malignas (linfomas, leucemias y mieloma múltiple) y en enfermedades inmunohepatológicas (PTI y anemia hemolítica autoinmune); en ambas existen alteraciones combinadas de los mecanismos de defensa. Las alteraciones de la inmunidad humoral se observan en el mieloma múltiple y la neutropenia en las leucemias agudas. Las infecciones también aparecen por procedimientos diagnósticos y terapéuticos (catéteres endovenosos, aspirado y biopsia de la MO y, la esplenectomía). Los fármacos citotóxicos (producen neutropenia) y el uso crónico de esteroides alteran la función celular, como la quimiotaxis con dosis bajas y la fagocitosis con dosis altas.
3. *Manifestación adversa con la administración de fármacos citotóxicos.* La ciclofosfamida y el metotrexate producen fiebre asociada a infiltrados pulmonares.

*Varios.* El linfoma de Burkitt y las leucemias agudas son la principal causa del síndrome de lisis tumoral. Se describe hipercalcemia severa en pacientes con mieloma múltiple o tumores sólidos óseos, tanto primarios como metastásicos.

## Manifestaciones del aparato respiratorio

*Epistaxis y hemoptisis.* La epistaxis es característica del síndrome de hiperviscosidad y los trastornos hereditarios de la coagulación. La enfermedad de von-Willebrand es causa frecuente de epistaxis en la infancia, que mejora en la pubertad y recidiva después de la menopausia. La hemoptisis se asocia a coagulopatías y a la telangiectasia hemorrágica hereditaria. En los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin es frecuente la infiltración neoplásica pleural y pulmonar.

*Síndromes por compresión.* La obstrucción de las vías aéreas superiores se observa en los plasmocitomas extramedulares y linfomas extranodales (amígdalas). El síndrome mediastínico superior, es decir, el compromiso respiratorio inferior, el esófago y la compresión vascular, constituye una verdadera urgencia oncológica; se debe a linfomas *bulky* con compromiso del mediastino (linfoma linfoblástico, linfoma de Hodgkin) o linfomas primarios del mediastino (linfoma no Hodgkin difuso de células grandes, primario del mediastino).

*Disnea.* Se observa en pacientes que cursan con anemia (cualquiera que sea su etiología y está en relación directa con su intensidad). El síndrome del tórax agudo (hipoxemia e hipertensión pulmonar) se observa en pacientes con anemia drepanocítica, neumonías por agentes oportunistas, tromboembolismo pulmonar, síndrome de hiperleucocitosis (en leucemias agudas), síndrome de dificultad respiratoria aguda (secundario a neumonías por *Citomegalovirus* o *Pneumocystis jiroveci*) y transfusiones masivas (sobrecarga circulatoria). Lo más grave es una *lesión aguda pulmonar relacionada con la transfusión (TRALI)*; esta causa alrededor de un 10% de muertes en pacientes transfundidos con derivados del plasma; eso se debe a una reacción inmune del sistema HLA del donante con los neutrófilos del receptor, hecho que desencadena una insuficiencia respiratoria aguda. Los síndromes linfoproliferativos crónicos (linfomas y macroglobulinemia de Waldenström) son causa frecuente de derrame pleural masivo de naturaleza quílosa.

*Toxicidad pulmonar.* La toxicidad pulmonar debida a fármacos antineoplásicos y radiaciones constituyen un verdadero dilema, tanto clínico como radiológico, ya que la radiografía de tórax no presenta imágenes exclusivas de una entidad definida y puede simular infecciones de múltiples etiopatogénias. Existen cuatro causas de afectación pulmonar con radiografías de tórax anormales en pacientes con enfermedades neoplásicas: metástasis pulmonares, infecciones por agentes oportunistas, comorbilidad como EPOC o asma y toxicidad pulmonar por fármacos antineoplásicos y radiaciones.

*Complicaciones secundarias por la radioterapia.* La incidencia e intensidad de la neumonitis por radiación se relaciona con el volumen pulmonar radiado, la cantidad de esta y la frecuencia de aplicaciones. El mecanismo de lesión pulmonar o patogénesis se debe a la generación de radicales libres que, junto al oxígeno, producen peróxidos orgánicos originando dos tipos de lesiones químicas irreversibles en el parénquima pulmonar: material *no genético* (proteínas o polisacáridos), que ocasiona un aumento de la permeabilidad de las membranas con fragmentación del tejido conjuntivo, y material *genético (ADN)*, que solo se produce cuando la célula está en mitosis, perdiendo su capacidad de dividirse; esta afecta las células con altos índices mitóticos, como las del endotelio capilar, bronquial y neumocitos tipo II. Todo lo anterior lleva a la producción de dos tipos de afectación: neumonitis y fibrosis pulmonar

*Neumonitis por radiación.* Se inicia 6 a 12 semanas después del tratamiento y se caracteriza por disnea, tos seca y fiebre, con un infiltrado reticulonodular en la radiografía. Existe una buena respuesta al uso de esteroides.

*Fibrosis por radiación.* Se inicia de 6 a 12 meses posterior al tratamiento y se caracteriza por disnea progresiva. El estudio radiográfico revela estrias lineales que se irradian desde un área de neumonitis previa y responde poco al uso de esteroides.

*Complicaciones secundarias a la quimioterapia.* El diagnóstico de enfermedad pulmonar inducida por fármacos se establece por los antecedentes de exposición a este, evidencia histológica consistente con dicha lesión y exclusión de otras causas de lesión pulmonar. El mecanismo de la agresión pulmonar se desencadena por una reacción tóxica directa, lo cual lleva a una fragmentación del ADN celular y por la generación de sustancias tóxicas derivadas del oxígeno

como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y los radicales hidroxilos (OH). Todos ellos producen reacciones de óxido-reducción de los ácidos grasos presentes en las membranas celulares, de allí su inestabilidad. Estas alteraciones ocasionan tres tipos de afectación pulmonar:

*Enfermedad pulmonar por hipersensibilidad.* Los fármacos más relacionados son bleomicina, metotrexate y procarbazona. Las manifestaciones clínicas son disnea, tos y fiebre, y responden satisfactoriamente con el uso de esteroides.

*Neumonitis crónica.* Constituye la lesión más común asociada a cualquier fármaco antineoplásico. El paciente presenta disnea, tos seca y fiebre; igualmente responde a los esteroides.

*Edema pulmonar no cardiogénico.* Los fármacos relacionados son citarabina, ciclofosfamida, tenipósido y metotrexate. El enfermo presenta las manifestaciones clásicas del edema pulmonar no cardiogénico (ausencia de cardiomegalia y tercer ruido, con fracción de eyección normal). El pronóstico es variable y está relacionado con la magnitud de la lesión.

## REFERENCIAS

- ARMENIAN SH, LACCHETTI C, BARAC A, CARVER J. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8):893-911.
- BANKS P, CAREY P. SISTEMA HEMATOLINFÓIDE. EN: BANKS P, KRAYBILL W. Patología para el cirujano (editores). 1ª Ed. México. DF: McGraw-Hill Interamericana; 1988. p. 287-306.
- BOWE, FJW. Clinical and laboratory diagnosis of hemorrhagic disorders. In: Ratson O, Forbes D, editors. Disorders of Hemostasis. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 48-74.

- BEST CH. Bases fisiológicas de la práctica médica [CD-ROM]. 13ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
- WILLIAM J.W. Approach to the patient. in: Beutler E, Lichtman M, Coller MB. Williams Hematology: New York, McGraw-Hill 6ª ed. 2005 .p. 3-8.
- BRINDA BJ, VIGANEGO M, VO T, D DOLAN, FRADLEY MG. La hipertensión. Opciones Cardiovasculares. Medicine. 2016; 18 (5): 33.
- FERNÁNDEZ A, BANGO Y, SALAS A. Medicina en imágenes Mujer de 36 años con tumoración quística pancreática y trombopenia. Revista Clínica Española. 2008; 208 (2)97-99.
- FARKONA S, DIAMANDIS EP, BLASUTIG IM. La inmunoterapia del cáncer: el principio del fin de cáncer. BMC Med. 2016; 14 (1): 73.
- FARMAKIS D, PARISSIS J, FILIPPATOS G. Insights in oncol. J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (10): 945-53.
- GIZA DE, BOCCALANDRO F, LOPEZ-MATTEI J, ILIESCU G. Ischemic Heart Disease: Special Considerations in Cardio-Oncology. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017; 19(5):37.
- GEOFFREY R. toxicidad cardíaca en: Oncología Clínica. 1ª ed. México: editorial Manual Moderno; 1997.p.435-440.
- HART RG, KANTER MC. Hematologic Disorders and Ischemic Stroke. Stroke. 1999; 21 (1): 1111-1121.
- HOCHHAUS A, SAGLIO G, HUGHES TP, LARSON RA, KIM DW, ISSARAGRISIL S, LE COUTRE PD, ET AL. Beneficios a largo plazo y los riesgos de nilotinib en primera línea frente a imatinib en la leucemia mieloide crónica en fase crónica: actualización de los 5 años del ensayo aleatorio ENESTnd. Leukemia . 2016; 30 (5): 1044-1054.

- KHOSROW-KHAVAR F, FILION KB, AL-QURASHI S, TORABI N. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2017; 28 (3):487-496.
- MOSLEHI JJ, DEININGER M. Inhibidor de tirosina quinasa asociada a toxicidad cardiovascular en la leucemia mieloide crónica. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (35): 4210-4218.
- MELTZER PS, KALLIONIEMI A, TRENT JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
- PENNESI G, DONATELLI F, CAMMAROTA R, DE LA FLORA S, NOONAN DM. La cardiotoxicidad de los fármacos contra el cáncer. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102 (1): 14-25.
- SAPIRA J D. *THE ART SCIENCE OF BESIDE DIAGNOSIS.* 1ª ed. Baltimore: Urban-Scharzenberg; 1991.
- SOTOS J. Beeturia and iron absorption. *The Lancet.* 1999; 354 (9183):1031-1032.
- SCHECHTER G. Hematologic problems of medical practice. in: Young NS, Gerson SL, High AK. *Clinical Hematology.* 1ª ed. Canadá, Editorial Mosby Selvier. 2006. p. 1037-1048.

## SÍNDROME DE AFECTACIÓN DEL ESTADO GENERAL

Se conoce como *síndrome de afectación del estado general* (SAG) el conjunto de manifestaciones clínicas de curso indolente e inespecíficas que no proporcionan una orientación definida hacia una enfermedad en particular. Estas manifestaciones, llamadas “síntomas constitucionales”, incluyen solo tres síntomas, que son astenia “cansancio”, anorexia y pérdida de peso; frecuentemente se incluyen otras manifestaciones inespecíficas como anemia, fiebre, artralgias, mialgias y cefalea. Por lo general deben estar presentes los tres síntomas constitucionales; por separado no suelen tener especial trascendencia. El SAG está relacionado con estados mórbidos graves, incluso amenazantes, de la vida, como enfermedades neoplásicas, autoinmunes e infecciosas.

Conviene diferenciar el SAG de *la caquexia paraneoplásica o síndrome caquexia-cáncer*, definido como un trastorno metabólico de origen paraneoplásico y caracterizado por la aparición de disminución del apetito, pérdida de peso y atrofia de la masa muscular del organismo que a pesar de un correcto aporte calórico y nutricional no se logra revertir. Es frecuente en pacientes con neoplasias malignas y su resultado, la malnutrición, conduce a una serie de complicaciones en forma de alteraciones del sistema inmune y relacionado con el tratamiento oncológico activo, confiriendo a estos pacientes un peor pronóstico. La prevalencia global de la caquexia paraneoplásica oscila alrededor del 40% en la fase inicial del cáncer y el 70-80% en la fase avanzada, siendo la causa directa de muerte en cerca del 20% del total los enfermos.

Desde el punto de vista epidemiológico, el SAG puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en los ancianos por la gravedad de su etiología y el efecto deletéreo que tiene la pérdida de peso en sí misma, como desnutrición proteica, desgaste muscular, inmunodepresión, disminución de la calidad de vida,

complicaciones intrahospitalarias, disminución del grado de autonomía para las actividades de la vida diaria y aumento de la morbimortalidad. Se ha estimado que el 3% de los pacientes atendidos en las unidades de medicina interna presentan un SAG completo. La pérdida de peso involuntaria afecta los pacientes que viven en albergues de ancianos en un 50%, en mayores de 65 años frágiles un 27%, y en la población en general un 6.9%.

La etiología del SAG es múltiple, pero se pueden resumir en tres grandes grupos: enfermedades orgánicas (tumores y enfermedades no neoplásicas), trastornos psicosociales y los de etiología desconocida. Las enfermedades neoplásicas representan el 40% y los trastornos psiquiátricos el 20% cada uno; es desconocida en una cuarta parte de los pacientes ancianos. El SAG se puede clasificar en:

*SAG completo.* Cuando el paciente cursa con los tres síntomas que definen el síndrome: astenia, anorexia y pérdida de peso.

*SAG incompleto.* Cuando el paciente presenta dos síntomas, por ej., pérdida de peso más alguno de los dos restantes (astenia o anorexia).

*SAG aislado.* Cuando se presenta un solo síntoma, por ej., pérdida de peso, lo cual constituye el principal motivo de consulta sin otros datos que orienten al clínico.

*SAG asociado.* Cuando el paciente cursa con la sintomatología inespecífica asociado al SAG (mialgias, fiebre, cefalea, diaforesis).

*Astenia.* La astenia —del griego *a* (sin), y *sthénos* (fuerza)— es una de las molestias más frecuentes en el “motivo de consulta” o la “sintomatología explorada por aparatos y sistemas”. Es un síntoma complejo y ambiguo que expresa un compromiso de cualquier órgano de la economía o de la esfera psíquica, aunque ordinariamente se percibe y se expresa como una manifestación del sistema nervioso o muscular. Desde el punto de vista fisiopatológico se definen dos términos, fatiga y astenia. La *fatiga* se refiere al estado de cansancio fisiológico que se describe después de un esfuerzo físico, y la *astenia* a un estado de cansancio permanente no relacionado con el ejercicio físico, acompañado de una sensación subjetiva de debilidad e imperioso deseo de descansar o dormir.

Es normal presentar astenia al final de una jornada laboral, de un esfuerzo físico agotador y tras un período prolongado de estrés; en

estas circunstancias, el paciente tiene una idea clara de la causa de su astenia y rara vez consulta al médico. Pero cuando la astenia es intensa, duradera y sin causa aparente suele indicar una enfermedad importante y lleva al paciente a solicitar ayuda médica. Las causas más comunes de astenia se dividen en dos grandes grupos: la astenia de origen psíquico y físico y la relacionada con la pérdida del peso corporal. A su vez, la astenia, según su *tiempo de evolución*, puede ser aguda (< 1 mes), prolongada (1- 6 meses) y crónica (> 6 meses). Según su *horario* es matutina, exacerbada en la tarde y no mejora con el reposo, y según su *intensidad* es intermitente o fluctuante.

*Astenia de origen psíquico.* Los pacientes que presentan este tipo de astenia, generalmente refieren estar cansados al levantarse por la mañana; por lo general tiende a disminuir en el transcurso del día. Con frecuencia se quejan de que “siempre están cansados” y de que un mayor descanso o aumento en horas de sueño no les alivia su debilidad. Entre sus causas se citan los estados de ansiedad y depresión.

*Astenia de origen físico.* La astenia debida a enfermedad física se alivia generalmente al reducir la actividad física, con el descanso y el sueño. El paciente se levanta bien por la mañana, pero una mínima actividad le desencadena astenia. La negación o minimización de la astenia en un paciente que parece cansado, o que su familia describe como una persona que generalmente no es débil o cansado, habla más a favor de una enfermedad orgánica que de un trastorno psíquico. Entre sus causas se encuentran las *infecciones* (virus, SIDA, tuberculosis, brucelosis, endocarditis infecciosa), *trastornos metabólicos* (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, hipopituitarismo y enfermedad de Addison), *trastornos hematológicos* (anemia y síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos agudos y crónicos), *enfermedad renal* (aguda y crónica), *enfermedades hepáticas* (hepatitis aguda y crónica, cirrosis), *cáncer* (pulmonar, gástrico, pancreático), *fármacos* (diuréticos, hipotensores) y *tóxicos* (alcohol).

*Astenia sin pérdida de peso.* Conocida como astenia funcional, se relaciona con estados de ansiedad, apnea del sueño, abuso de drogas y síndrome de fatiga crónica.

*Astenia con pérdida de peso. Astenia metabólica:* pacientes que cursan con hiponatremia, hipokalemia, hiperkalemia; *endocrinas:*

diabetes mellitus, disfunción suprarrenal, tiroidea, hipofisiaria y sexual; *astenia inflamatoria*: infecciones (tuberculosis, hepatitis aguda y crónica); enfermedades inflamatorias: artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes y, *neoplasias*.

*Pérdida de peso*. Se refiere al descenso de un 5% ó más del peso corporal en el transcurso de 3 meses sin que medie la intervención del individuo con modificaciones de la ingesta alimentaria o actividad física. Aunque el peso, en condiciones normales tiende a mantenerse constante, no dejan de existir ciertas fluctuaciones por factores externos (estrés, trabajo, vacaciones), que no deben interpretarse como patológicas. Variaciones inferiores a un kilogramo son posibles en el transcurso de un día y el relacionado con el ciclo menstrual de la mujer; de igual manera existe una tendencia hacia el aumento de peso en la cuarta década de la vida e inversamente una pérdida, gradual, progresiva y limitada en la edad avanzada.

La pérdida de peso puede deberse a múltiples razones: *voluntario*, sin una trascendencia importante, excepto la anorexia nerviosa; *imposibilidad para alimentarse adecuadamente* por razones socioeconómicas (guerras, pobreza) y, por último, *debido a una enfermedad o comorbilidad notoria (involuntaria)*, en la cual la pérdida de peso tiene un “valor semiológico”, es decir, constituye una manifestación frecuente de esa enfermedad. La pérdida de peso se clasifica desde tres puntos de vista: relacionada con un estado de desequilibrio entre el aporte y el consumo energético con predominio de este último, relacionada con el aumento o disminución del apetito o relacionada con un estado metabólico acelerado.

*Disminución del aporte calórico. Déficit en la ingesta*: razones socioeconómicas (pobreza, catástrofes, guerras), pérdidas de piezas dentarias o prótesis, neoplasias, pancreatitis crónica. *Alteraciones en la deglución*: cáncer de esófago. *Trastornos psiquiátricos*: depresión, demencia, anorexia nerviosa.

*Aumento de las pérdidas calóricas. Síndrome de malabsorción*: enfermedad celíaca, pancreatitis crónica, enteropatía perdedora de proteínas. *Pérdidas urinarias de albúmina*, síndrome nefrótico.

*Aumento del gasto calórico. Estados de hipercatabolismo:* infecciones, neoplasias, hipertiroidismo, diabetes mellitus. *Aumento del ejercicio físico* sin aumento compensador de la ingesta.

*Pérdida de peso con aumento del apetito.* Diabetes mellitus, hipertiroidismo.

*Pérdida de peso con disminución del apetito. Estados psiquiátricos:* depresión, anorexia nerviosa. *Dietéticos:* desnutrición y afecciones de la boca y faringe. *Neurológicos:* distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, infecciosas: gingivitis, candidiasis oral, mecánicas: pérdidas de piezas dentarias. *Neoplasias.* No hematológicas: cáncer gástrico, pancreático, colon, mama, tiroides. Hematológicas: síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos agudos y crónicos. *Fármacos:* laxantes, anfetaminas, digitálicos.

*Estado metabólico acelerado.* Neoplasias, fiebre, insuficiencia cardíaca crónica, infecciones crónicas, excesiva actividad física y periodos de crecimiento rápido.

Hay reglas nemotécnicas que se utilizan para recordar las causas del SAG en los ancianos; una de ellas es la Regla *Weight Loss* (pérdida de peso), práctica y sencilla de aplicar en la población general (tabla N° 1).

TABLA N° 1. Regla nemotécnica Weight Loss (pérdida de peso)

<b>W.</b> ( <i>Worry</i> ). Preocupación, trastornos psiquiátricos y neurológicos
<b>E.</b> ( <i>Eat and endocrine factors</i> ) Alimentación y factores endocrinos
<b>G.</b> ( <i>Gastrointestinal factors/getting older</i> ) factores gastrointestinales/ envejecimiento
<b>I.</b> Infecciones
<b>H.</b> Factores humorales
<b>T.</b> Tumores/ terapéutica
<b>L.</b> ( <i>Little ones</i> ) Otros
<b>O.</b> ( <i>organic</i> ) Trastornos orgánicos
<b>S.</b> ( <i>Self-imposition</i> ). Autoimposición
<b>S.</b> Factores socioeconómicos

Regla de las 9 "D" para recordar causas de pérdida involuntaria de peso en pacientes mayores. Dementia Depression Disease (enfermedad aguda o crónica) Dysphagia Dysgeusia Diarrhoea Drugs (fármacos y tóxicos) Dentition (problemas cavidad oral) Dysfunction (discapacidad). Adaptada de McMinn J et al y Rehman HU *et al*

*Anorexia.* En la anorexia o disminución del apetito (del griego *an*, sin y *órexis*, apetito), los mecanismos implicados en su regulación se conocen poco. Se considera que en el hipotálamo existen dos centros relacionados con el apetito, el lateral, que controla la ingesta de alimentos, y el ventromedial, relacionado con la saciedad, ambos influidos por diversos neurotransmisores, bajo dos mecanismos: un grupo que estimula el apetito, la noradrenalina, a través de su efecto  $\alpha_2$  y la dinorfina (opioide endógeno); y otro grupo que lo inhibe, como la leptina, la adrenalina a través de su efecto  $\beta$ , la hormona liberadora de ACTH, el TNF y la IL-1.

La anorexia constituye un síntoma de relevancia clínica por repercutir sobre la nutrición general y puede llevar a estados caquécticos. A veces llega a ser tan acentuada que se puede convertir en una verdadera repulsión, "basta solo con ver los alimentos, olfatearlos o escuchar sus nombres para que aparezcan náuseas". Se dice que puede ser selectiva, por ej., en pacientes con cáncer gástrico, existe repugnancia por la ingesta de carne, fenómeno relacionado con un descenso en el umbral del gusto por la urea, así como el rechazo a las sustancias grasas en los pacientes con colestiasis. La anorexia puede tener un origen central o ser de causa refleja.

*Anorexia central.* Con sus prototipos clásicos, la anorexia nerviosa y la anorexia hipofisiaria de Simmonds; de igual forma, pacientes con cuadros de neurosis, estrés y en el transcurso de días calurosos.

*Anorexia refleja.* Puede ser de *origen gastrointestinal* a través del nervio vago (refleja) y a través de la hormona colecistocinina (humoral). Esta anorexia se observa en pacientes con cáncer gástrico, pancreático e intestinal, así como con gastritis por alcohol. En cuanto a su *origen general*, se observa en cuadros febriles prolongados, avitaminosis ( $B_1$ ), endocrinas (hipotiroidismo, enfermedad de Addison, enfermedad de Simmonds, diabetes), dieta hiposódica,

insuficiencia hepática, uremia, fármacos (barbitúricos, morfina, digitálicos), tabaco y neoplasias.

## Diagnóstico

El paciente con SAG es un reto clínico y el primer objetivo del médico es identificar y tratar la causa subyacente. El paciente y sus familiares, con frecuencia temen la existencia de una neoplasia maligna y exigen que se lleven a cabo múltiples pruebas diagnósticas. El médico, que dispone de un protocolo diagnóstico adecuado y razonado, puede evitar que se recurra a actuaciones y gastos innecesarios. Sin embargo, no existe evidencia científica sobre cuál sería el abordaje diagnóstico más eficaz y completo en el estudio del SAG. Tampoco existen guías clínicas avaladas sobre cómo investigar y manejar la pérdida involuntaria de peso en la población anciana en ausencia de una etiología médica concreta, y las repuestas varían desde no hacer nada (si la pérdida de peso es considerada como parte normal del proceso de envejecimiento) hasta el abordaje de una investigación exhaustiva (probabilidad de que exista una neoplasia como causa subyacente).

En el protocolo diagnóstico del paciente con SAG se recomienda una estrategia individualizada con énfasis en la historia clínica y la exploración física, así como en análisis de laboratorio básicos con un protocolo diagnóstico dirigido. No respetar estas recomendaciones puede conducir a estudios amplios y costosos cuando no existe evidencia alguna que respalde la solicitud de análisis sin una orientación específica, ya que con una evaluación estándar se llega en la mayoría de los casos a un diagnóstico correcto en los pacientes con SAG.

Si después de la evaluación inicial no se identifica la etiología, el paciente debe ser reevaluado continuamente, siendo esta una estrategia de “vigilancia expectante preferible a la solicitud constante de nuevos análisis de laboratorio, imagenológicos o pruebas invasivas no debidamente orientadas y dirigidas. Si, a pesar de no encontrarse la posible causa en esta segunda reevaluación, debe repetirse la historia clínica, la exploración física y las respectivas pruebas complementarias orientadas según los hallazgos obtenidos. Finalmente, si no se logra identificar la posible etiología y el paciente sigue deteriorándose, debe considerarse su hospitalización para ampliar los estudios pertinentes.

## Tratamiento

El tratamiento del SAG debe ser individualizado y dirigido a atenuar cualquier causa subyacente. Mientras que se está investigando la etiología o cuando esta no está bien definida, el objetivo del tratamiento es prevenir una mayor exacerbación del SAG, así como evitar las complicaciones asociadas como la pérdida de la masa muscular. En los pacientes ancianos u hospitalizados conviene consultar con el departamento de Nutrición y Dietética para proporcionar estrategias que puedan mejorar la ingesta de alimentos, por ej., flexibilizar, de ser posible, las restricciones dietéticas (dietas hiposódicas, dietas pobres en grasas) de manera que mejore la palatabilidad de los alimentos; flexibilizar también las metas en el control del paciente, por ej., en pacientes diabéticos, preparar alimentos preferidos o recomendar alimentos en puré si presentan disfagia. Es importante animarles, si las condiciones lo permiten, a llevar a cabo actividades físicas adaptadas a su edad y comorbilidades de manera que mejore el apetito y la ingesta de alimentos. En menester destacar que al conocer la etiología del SAG e indicar el respectivo tratamiento, las manifestaciones del SAG deben atenuarse, pero hay que continuar con las recomendaciones dietéticas aportadas para garantizar su éxito y obtener una mejor calidad de vida.

En la nutrición del paciente debe intervenir un equipo multidisciplinario para el diagnóstico, tratamiento y evolución del enfermo. Los suplementos nutricionales orales se prescriben según las necesidades del individuo; adecuar su composición en carbohidratos, proteínas, lípidos, aminoácidos, vitaminas y minerales en cada caso concreto. La utilidad de las intervenciones nutricionales, tanto los suplementos dietéticos dirigidos al incremento de la ingesta calórica como promover la ganancia de peso, deben ir en paralelo con el tratamiento de la causa del SAG; por ej., neoplasias, infecciones crónicas, hipertiroidismo.

Los fármacos orexígenos (estimulantes del apetito) promueven la ganancia de peso. Están indicados en pacientes con mal pronóstico, terminales o cuando el medicamento constituye parte del tratamiento causal del SAG, por ej., los antidepressivos mejoran la depresión de estos pacientes, favorecen el apetito y la posterior ganancia de peso. En el SAG de origen neoplásico, los esteroides y los progestágenos son los fármacos de primera elección. El progestágeno *acetato de megestrol* es el único aprobado en los Estados

Unidos y Europa para pacientes con neoplasias y SIDA, pues ha demostrado mejorar el apetito y contribuir a la ganancia de peso (a expensas de masa grasa y no de masa muscular) y, por ende, favorecer una mejor calidad de vida en estos pacientes. Finalmente, la evaluación de los aspectos emocionales y la psicoterapia de apoyo son relevantes para aumentar la autoestima de estos pacientes y su entorno familiar.

## REFERENCIAS

- ARGILÉS JM, OLIOVAN M, BUQUEST S, LÓPEZ SORIANO FJ. *Optimal management of cancer anorexia*. Cachexia syndrome. *Cancer manag Res*. 2010; 2:27-38.
- BENNANI-BAITI N, WALSH D. *What is cancer anorexia-cachexia syndrome?. A historical perspective*. *J R Coll Physicians Edinb*. 2009; 39: 257-62.
- BONETTO A, PENNA F, AVERSA Z *et al*. Early changes of muscle insulin-like growth factor-1 and myostatin gene expression in gastric cancer patients. *Muscle Nerve*. 2013; 48(3):387-392.
- CALVO BARRIENTOS I. *Síndrome constitucional en los pacientes mayores: Pérdida de Peso*. *Medicine*. 2014; 11 (62):3720-4.
- CAMUS V, LANIC H, KRAUT J *et al*. Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Eur J Haematol*. 2014; 93(1):9-18.
- CARBONE A, GLOGHINI A, KWONG YL, YOUNES A. Diffuse large B cell lymphoma: using pathologic and molecular biomarkers to define subgroups for novel therapy. *Ann Hematol*. 2014; 93(8):1263- 1277.
- FRANCISCO BUITRAGO RAMÍREZ, JAVIER ALEJANDRO CARMONA, JOSÉ ANTONIO MORALES GABARDINO. Estudio inicial del

paciente con síndrome constitucional en atención primaria. *FMC*. 2012; 19 (5): 268-77.

FERNÁNDEZ L M, SÁENZ F C, PRADA M F, URRUTIA S A, BARDASCO A, ÁLVES P M, *et al.* Desnutrición en pacientes con cáncer; una experiencia de cuatro años. *Ver Nutr Hosp*. 2013; 28:372-8.

FEARON K, STRASSER F, ANKER SD. Consenso internacional sobre la definición de la caquexia por cáncer. *J Lancet Oncol*. 2011; 12: 489-95.

GONZÁLEZ M.J, HERNÁNDEZ H.L. Síndrome de afectación general. *Patología general semiología y fisiopatología*. 2ª ed. México: Interamericana; 2003.

GARCÍA PL, RIVERA FR. Síndrome de anorexia-caquexia. *Revista de Gastroenterología de México*. 2010; Supl.2(75): 205-207.

JAIME SANZ, FERNANDO RIVERA, JOSÉ MANUEL LÓPEZ-VEGA, CARLOS LÓPEZ, ANA LÓPEZ Y M<sup>a</sup> EUGENIA VEGA. El síndrome anorexia caquexia. *Psicooncología*. 2004; 1: 101-106.

*Karmali R, Dalovisio A, Borgia JA et al.* All in the family: clueing into the link between metabolic syndrome and hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2015; 29(2):71-80.

*McMinn J, Steel C, Bowman A.* investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ*. 2011; 342: 1732-1733.

MANTOVANI G, MACCIÓ A, MADEDDU C, SERPE R, MASSA E, DESSI M *et al.* Randomized phase III trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist*. 2010; 15: 200-11.

NAVARI RM, BRENNER MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2010; 18: 951-6.

- JAFRI SH, PREVIGLIANO C, KHANDELWAL K, SHI R. Cachexia index in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Clin Med Insights Oncol.* 2015; 9:87–93.
- OLIVEIRA AG, GOMES MARCONDES MC. Metformin treatment modulates the tumour-induced wasting effects in muscle protein metabolism minimising the cachexia in tumour-bearing rats. *BMC Cancer.* 2016; 16:418-419.
- PRADO CM, SAWYER MB, GHOSH S *et al.* Central tenet of cancer cachexia therapy: do patient with advanced cancer have exploitable anabolic potential?. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98:1012–1019.
- REEM K, TAHA A, IBTIHAJ A M, RONALD N, VINEELA C, PALMI S, SANJIB B *et al.* Impact of cachexia on outcomes in aggressive lymphomas. *Ann Hematol.* 2017; 96(6):951-956.
- TUCA RODRÍGUEZ A, CALSINA- BERNA A. Caquexia: en cáncer. *Med Clin (Barc).* 2010; 135: 568-72.
- VARGAS ARCE Y, ABARCA GÓMEZ L. Prevalencia de la caquexia oncológica en pacientes a nivel de atención primaria: un enfoque paliativo. *Acta méd costarric.* 2016; 58 (4):171-177.
- VALENZUELA BR, BASCUÑAN GK, CHAMORRO MR. Ácidos grasos omega - 3 y cáncer una alternativa nutricional para su prevención y tratamiento. *Rev Chil Nutr.* 2011; 38: 219–26.

## RECUENTOS CELULARES HEMATOLÓGICOS

El recuento celular hematológico se refiere al conteo de los elementos formes de la sangre, que incluye la serie roja, blanca y plaquetaria. Es, sin duda, un estudio trascendental empleado ordinariamente para orientar enfermedades de la más variada índole, y para su mayor precisión diagnóstica, el conteo debe ser manual y hacerlo un hematólogo.

### Serie roja (eritrocitos)

Los eritrocitos, vistos de perfil, tienen una forma bicóncava y de frente son redondeados; tienen un diámetro promedio de  $8\ \mu$ , un grosor de  $2\ \mu$ , un volumen de 90 femtolitros y una vida media de 100 a 120 días. El 33% de su contenido es de hemoglobina, de ahí su coloración acidófila con la tinción de Wright. Carecen de núcleo y mitocondrias, por lo que son incapaces de sintetizar proteínas; sus requerimientos energéticos provienen del metabolismo de la glucosa que mantiene la hemoglobina en estado soluble y reducida y proveyendo el *2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG)* y el ATP necesarios para preservar la función de la membrana celular. Su valor de referencia varía según el sexo, la edad y la localización geográfica; en el hombre es de 4.5 a 6.2 millones  $\times\ \text{mm}^3$  y en la mujer de 4 a 5.5 millones  $\times\ \text{mm}^3$ .

### Maduración de los eritrocitos

La eritropoyesis, en condiciones normales es un proceso ordenado, definido y en equilibrio, de origen central (médula ósea) y periférico (sangre circulante). Este proceso se caracteriza por la disminución del tamaño celular y nuclear, la cromatina se condensa y la relación núcleo/citoplasma disminuye (el núcleo ocupa menor proporción del volumen citoplasmático). La estimulación hormonal de la célula madre eritroide (UFC-E) conduce a la proliferación,

diferenciación y maduración de las células precursoras en la MO; estos precursores eritroides nucleados son llamados eritroblastos (normoblastos). Los eritrocitos que han madurado hasta la etapa de eritroblasto ortocromático pasan a la circulación periférica y comienzan a llamarse eritrocitos que carecen de núcleo.

El proceso de maduración de los eritrocitos pasa por las siguientes etapas:

*Proeritroblasto*, que es una célula grande de unas 20  $\mu\text{m}$  de diámetro, cuyo núcleo ocupa la mayor parte del volumen citoplasmático, cromatina, fina, granular y los nucléolos poco visibles; citoplasma muy basófilo y sin gránulos.

*Eritroblasto basófilo*, de menor tamaño que el anterior, citoplasma basófilo, pero que se diferencia del proeritroblasto porque la cromatina empieza a condensarse en grumos de distribución simétrica, como vidrio esmerilado.

*Eritroblasto policromatófilo*, de menor tamaño que el basófilo, con citoplasma gris y núcleo con cromatina más condensada.

*Eritroblasto ortocromático*, de menor tamaño que el policromatófilo, cromatina condensada y citoplasma color naranja, similar al hematíe maduro (Fig. N° 1).

El *eritroblasto ortocromático*, al expulsar su núcleo se transforma en *reticulocito*, una célula casi indistinguible del eritrocito maduro en los frotis teñidos con colorantes de Romanowsky o Wright; pero, a diferencia de este, todavía posee ribosomas que se pueden aglutinar y teñir con colorantes especiales como el azul de cresil brillante o nuevo azul de metileno, y se aprecian como gránulos o líneas en forma de red, hecho que da el nombre a esta célula.

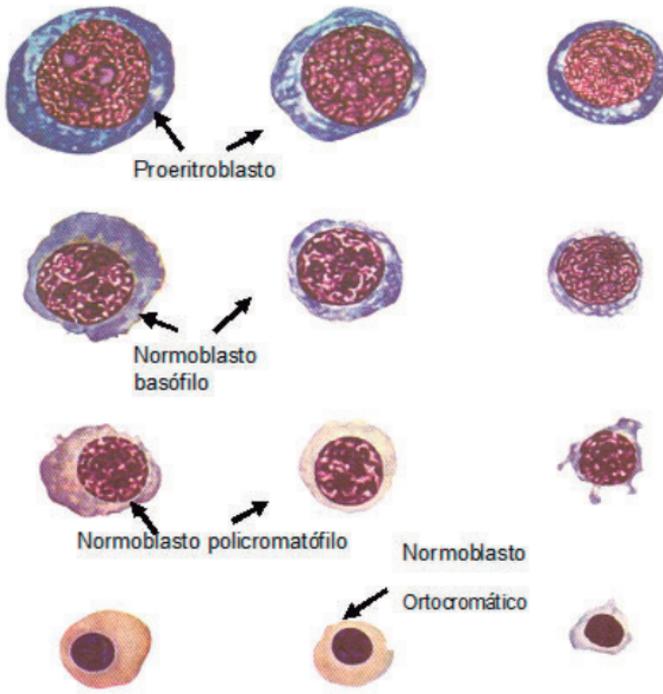


FIGURA N° 1. Eritropoyesis. Proeritroblasto, eritroblasto basófilo, policromatófilo y ortocromático

Los reticulocitos salen de la MO a la sangre periférica por medio de movimientos ameboides, y después de un período que varía de 24 y 48 horas pierden sus ribosomas y la capacidad de movimiento y se transforman en eritrocitos maduros con un diámetro de  $7\mu\text{m}$ , citoplasma naranja, de forma circular y una porción clara central, que ocupa aproximadamente la tercera parte del diámetro celular. El 65% de la hemoglobina se sintetiza durante las etapas de normoblasto y el 35% restante es sintetizado en la etapa de reticulocito. En condiciones normales, una pequeña cantidad de hierro se encuentra disperso en su citoplasma (hemosiderina o ferritina) por lo que se llaman *siderocitos*, identificados por el colorante de azul de Prusia de Perls; el bazo se encarga de retirar estos siderocitos de la sangre periférica, por cuya razón, el glóbulo rojo maduro circulante está libre de inclusiones granulares (Fig. N° 2).



FIGURA N° 2. Eritrocito maduro

La disminución o aumento del número de eritrocitos ocasiona cifras elevadas o bajas del hematocrito, es decir, anemia y eritrocitosis respectivamente. Las cifras de hemoglobina y hematocrito se emplean en forma equivalente para identificar una anemia. Los valores normales de la hemoglobina y el hematocrito en el hombre son  $16 \pm 2$  g/dl y  $47 \pm 6\%$  respectivamente, y la hemoglobina y el hematocrito en la mujer  $14 \pm 2$  g/dl y  $40 \pm 6\%$  respectivamente.

Aunque la historia clínica y el examen físico del paciente orientan a la existencia de una anemia, eritrocitosis y su etiología, es indispensable un perfil hematológico básico para su diagnóstico y tratamiento, que consiste en evaluar la hemoglobina, el hematocrito, los reticulocitos, los índices eritrocitarios (índices de Wintrobe), las alteraciones morfológicas de los eritrocitos y el recuento de leucocitos y plaquetas. Estos exámenes se logran con los contadores automatizados disponibles en los laboratorios, pero si los hallazgos no son concluyentes requieren el análisis manual efectuado preferiblemente por el hematólogo.

## Anemia

Para el diagnóstico de una anemia es imprescindible obtener los resultados de hematocrito, hemoglobina, reticulocitos, los índices eritrocitarios (índices de Wintrobe) y las alteraciones morfológicas de los eritrocitos.

**Reticulocitos.** Son eritrocitos jóvenes recién liberados de la MO que todavía conservan algunas organelas citoplasmáticas (mitocondrias, ribosomas y aparato de Golgi); se colorean con azul de cresil brillante. Son más grandes que los eritrocitos, representan del 0.5 a 1.5% del total de ellos en la sangre periférica y sus valores absolutos son de 25.000 a 75.000  $\text{mm}^3$ . Los reticulocitos aumentan cuando la MO produce más eritrocitos en respuesta a la hemólisis, sangrado o por el uso de sales de hierro, ácido fólico o vitamina  $B_{12}$  y disminuyen en la anemia aplásica y la mieloptosis. Ante la existencia de una anemia, el porcentaje de reticulocitos puede estar elevado realmente

o ser un aumento relativo por disminución de los eritrocitos, por cuya razón es indispensable la corrección mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Reticulocitos corregidos} = \frac{\text{Hematocrito del paciente} \times \text{reticulocitos del paciente (\%)}}{\text{Hematocrito normal}}$$

Una corrección adicional del conteo de reticulocitos es necesaria si se observan en el frotis de sangre periférica policromatofilia. Cuando la estimulación con eritropoyetina aumenta, la MO libera prematuramente los reticulocitos (eritroblasto policromatófilo) dos o tres días de su maduración habitual. Eso significa que al tiempo de maduración en MO se suma el tiempo de maduración en sangre periférica para que así pierda su retícula y se convierta en un eritrocito maduro. En anemias severas, el reticulocito liberado es muy inmaduro. En una médula ósea estimulada, hematocritos de 35, 25 y 15 vol/% se correlacionan con una entrega temprana de reticulocitos a la sangre periférica y una maduración prolongada de 1.5, 2.0 y 2.5 días respectivamente. Para corregir la maduración prolongada de estos reticulocitos desplazados se utiliza la siguiente fórmula, llamada índice de *producción reticulocitaria* (IPR).

$$\text{IPR} = \frac{\text{Hematocrito del paciente} \times \text{cuenta de reticulocitos (\%)}}{\text{Hematocrito} \times \text{Días maduración}} \times 1$$

El IPR es el indicador más preciso de una adecuada respuesta medular frente a la anemia; cuando es mayor de 3 existe una respuesta medular adecuada (anemia regenerativa) y cuando es menor de 3, la respuesta es ineficaz (anemia arregenerativa).

**Índices eritrocitarios.** Son de utilidad para clasificar los eritrocitos según su tamaño y contenido de hemoglobina. Para calcular estos índices es necesario conocer las cifras de hematocrito, hemoglobina y el número total de eritrocitos.

1. Volumen corpuscular medio o VCM (VN = 83-97 fl).  
Corresponde a la masa de eritrocitos y se obtiene mediante la fórmula  $\text{VCM} = \text{Hto} \times 10 / \text{número en millones de eritrocitos}$
2. Concentración de hemoglobina corpuscular media o CHCM (VN= 32-36 g/dl). Expresa la cantidad media de hemoglobina en cada eritrocito y se obtiene mediante la fórmula  $\text{CHCM} = \text{Hb} \times 100 / \text{Hto}$

3. Hemoglobina corpuscular media o HCM (VN=27-32 pg).  
Corresponde a la concentración de hemoglobina en cada eritrocito y se obtiene mediante la fórmula  $VCM = Hb \times 10 / \text{número en millones de eritrocitos}$

Según el VCM, las anemias se clasifican en normocíticas (83-97 fl.), microcíticas (< 83 fl.) y macrocíticas (> 97 fl.). Según la CHCM, en normocrómicas (32-36 g/dl) e hipocrómicas (< 32 g/dl).

*Anemia normocítica normocrómica.* Generalmente se debe a hemorragias agudas, anemia hemolítica, aplasia medular e infiltración neoplásica de la médula. Una anemia normocítica normocrómica es patológica hasta que se demuestre lo contrario.

*Anemia microcítica hipocrómica.* Se ve en la anemia ferropénica, las enfermedades crónicas, la anemia sideroblástica y las talasemias.

*Anemias macrocíticas.* Es propia de las anemias megaloblásticas, el alcoholismo crónico, las hepatopatías crónicas, el hipotiroidismo y por la presencia de reticulocitosis.

**Alteraciones morfológicas de los eritrocitos.** En condiciones normales, todos los eritrocitos tienen el mismo tamaño, forma y color, pero existen enfermedades que alteran esta igualdad.

**Alteraciones del tamaño o anisocitosis.** Macroцитosis oval o redonda (aumento del tamaño); microцитosis (disminución del tamaño) y *rouleaux*: se contactan entre sí, formando “pilas de monedas” (Fig. N° 3).

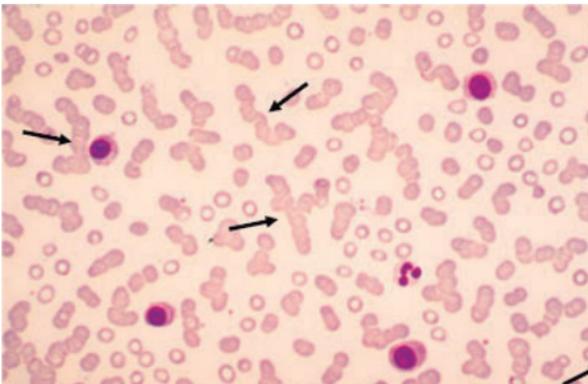


FIGURA N° 3. Frotis de sangre periférica en el que se aprecian *rouleaux* (flechas). Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida, Venezuela

**Alteraciones de la forma o poiquilocitosis.** Ovalocitos (eritrocitos ovalados y de tamaño normal); dianacitos (con diana central o “tiro al blanco”); eliptocitos (ovales y muy alargados); drepanocitos (alargados, terminados en punta y doblados en forma de hoz); esquistocitos (eritrocitos pequeños y fragmentados) y microesferocitos (pequeños, redondos y sin halo central) (Fig. N° 4).

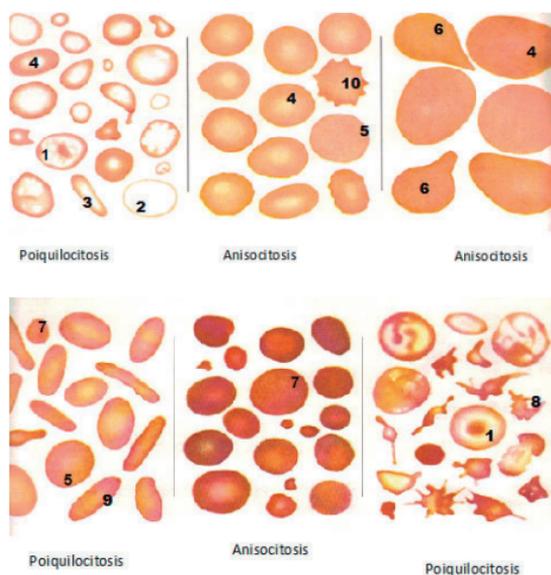


FIGURA N° 4. Alteraciones morfológicas anisocitosis y poiquilocitosis. 1. Dianacito, 2. Anulocito, 3. Eliptocito, 4. Macrocitosis oval 5. Esferocito 6. Dacriocito, 7. Microesferocito 8. Restos celulares, 9. Ovalocito, 10. Equinocito

**Alteraciones del color (cromemia)** policromatófilos (color grisáceo por restos de ADN; hipocromía (coloración disminuida), hiperchromía (coloración aumentada) y anisocromía (coexistencia de glóbulos rojos hipocrómicos y normocrómicos) (Fig. N° 5).

**Basofilia difusa.** En situaciones en que se incrementa la eritropoyesis, como sucede en las anemias hemolíticas, ocurre que un precursor eritroide pierde de manera prematura su núcleo en la etapa de basófilo o policromatófilo, como en estas células, que todavía poseen gran cantidad de ribosomas que se tiñen con los colorantes habituales (Wright) y el glóbulo rojo resultante adquiere en su citoplasma una tonalidad azul o gris (Fig. N° 5).

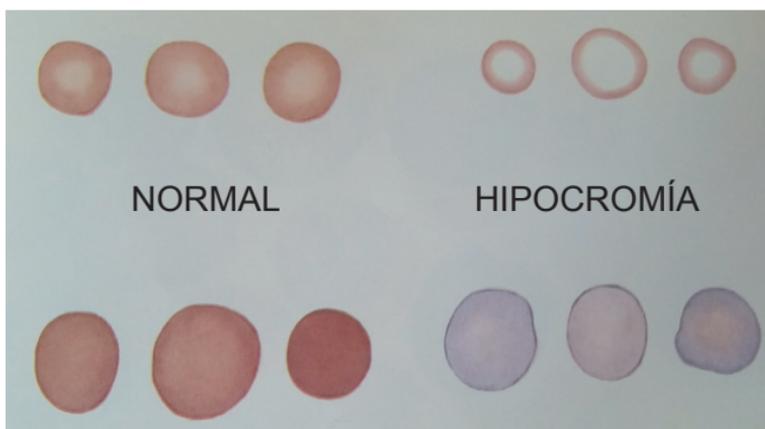


FIGURA N° 5. Cromemia

**Dimorfismo.** Indica la presencia de dos poblaciones distintas de células rojas que difieren en tamaño, hemoglobinización y forma; por ej., la presencia de glóbulos rojos microcíticos e hipocrómicos con glóbulos rojos macrocíticos normocrómicos. Entre sus principales causas se encuentran las siguientes: anemia por déficit de hierro en tratamiento con sales ferrosas o postransfusional, anemia sideroblástica, anemia megaloblástica postransfusional, coexistencia de anemia por déficit de hierro más anemia megaloblástica y reacciones transfusionales tardías.

**Inclusiones eritrocitarias.** Corpúsculos de Howell-Holly (cuerpos redondos, pequeños excéntricos y únicos de color púrpura oscura); corpúsculos de Heinz (compuestos de hemoglobina desnaturalizada o precipitada próximos a la membrana celular); punteado basófilo (gránulos de ARN, redondos o irregulares de número y tamaño variable y distribuidos en la célula); anillos de Cabot (finas fibras basófilas que se disponen en forma de 8, cerca de la membrana eritrocitaria) gránulos sideróticos (gránulos de hierro que varían en número, tamaño, forma y color) y cuerpos de Pappenheimer, que son inclusiones intraeritrocitarias que contienen gránulos de hierro y restos mitocondriales (Fig. N° 6).

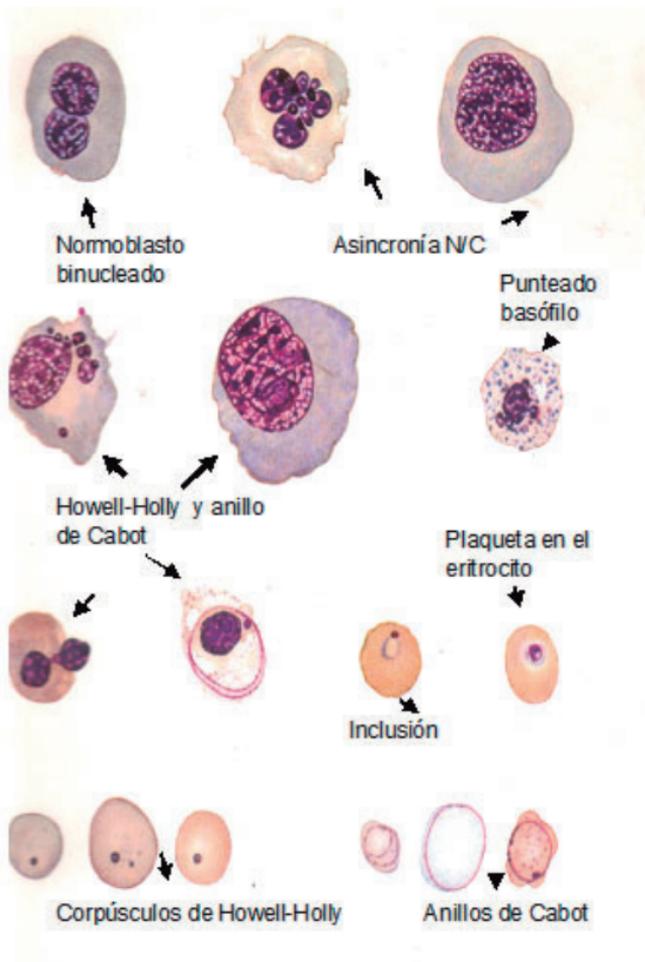


FIGURA N° 6. Inclusiones eritrocitarias

## Eritrocitosis

La eritrocitosis consiste en el aumento del número de eritrocitos, y se sospecha de su existencia cuando existen cifras de hemoglobina  $>18,5$  g/dl o hematocrito  $> 55.5$  Vol% en el hombre y 16 g/dl y 49.5 Vol%, respectivamente, en la mujer. Puede ser primaria o secundaria y ambas congénitas o adquiridas; la de mayor prevalencia es la primaria adquirida, conocida como policitemia rubra vera. El diagnóstico de las eritrocitosis congénitas no es fácil debido a la diversidad de mutaciones que la origina. Anteriormente, el término policitemia se utilizaba como sinónimo de eritrocitosis,

sin embargo, la policitemia implica un aumento de las tres series hematopoyéticas y no el aumento aislado de las cifras de glóbulos rojos, hematocrito o hemoglobina. Las eritrocitosis se clasifican en primarias, caracterizadas por bajos niveles de eritropoyetina (EPO), y secundarias, con altos niveles de EPO.

## Eritrocitosis primaria. Bajos y alto niveles de EPO

### *Congénita*

Mutaciones heterocigotas del gen del receptor de la eritropoyetina (EPOR), por ej., ECTY1.

### *Adquirida*

Mutaciones del gen JAK2 (Policitemia rubra vera)

## Eritrocitosis secundaria (altos niveles de EPO)

### *Congénita*

- Defecto en la sensibilidad de la vía del oxígeno: mutaciones en el gen VHL (policitemia Chuvash), EGLN1 (PHD2), EPAS1 (HF2A)

- Desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina: hemoglobina con alta afinidad por el oxígeno (mutaciones de los genes HBB, HBA1, HBA2)

- Disminución del 2-3 DFG (mutaciones BPGM).

### *Adquirida*

- Hipoxia sistémica: EBPOC, *shunt* cardiovascular de derecha a izquierda, eritrocitosis del fumador, apnea del sueño y habitar en grandes altitudes.

-Hipoxia local. Estenosis de la arteria renal, eritrocitosis pos-trasplante renal

- Producción anormal de EPO: hemangioblastoma cerebeloso, carcinoma renal y hepático, feocromocitoma y leiomioma uterino

- Fármacos: EPO y andrógenos

La eritrocitosis secundaria adquirida no se considera una enfermedad hematológica; por el contrario, las primarias congénitas y adquiridas y las secundarias congénitas sí reflejan una hiperactividad permanente primaria eritrocitaria medular por neoplasia (policitemia vera) o secundaria a un aumento de la eritropoyetina.

También se describen condiciones asociadas a eritrocitosis secundaria adquirida, como obesidad, exceso de alcohol, tabaquismo e hipertensión arterial, con mayor tasa de morbimortalidad, sin embargo no se ha demostrado que se deban a la elevación de la masa eritrocitaria porque la reducción de su volumen no ha reducido la morbimortalidad.

Para orientar una eritrocitosis se debe estudiar la masa eritrocitaria, la saturación arterial de oxígeno, la curva de disociación de la hemoglobina-oxígeno, los niveles séricos de eritropoyetina y los estudios moleculares. Recordemos que una excelente historia clínica puede simplificar el estudio de un paciente con eritrocitosis.

**Masa eritrocitaria.** Se hace con técnicas de dilución mediante el radioisótopo ( $Cr^{51}$ ), que marca una muestra de eritrocitos del paciente “*in vitro*”. Una masa > de 36 mg/Kg en hombres y > de 32 en mujeres orientan a una eritrocitosis primaria o secundaria congénita.

**Saturación arterial de oxígeno.** Su determinación ayuda a diferenciar algunas eritrocitosis primaria congénita o secundarias adquiridas. Si es menor de 92%, la eritrocitosis es secundaria a hipoxia tisular por un aumento en la producción de eritropoyetina (eritrocitosis secundaria congénita); y si, por el contrario, la saturación de oxígeno es normal, se debe determinar la  $P_{50}$  en la sangre (eritrocitosis primaria adquirida o secundaria adquirida).

**$P_{50}$  en sangre.** Se define como la presión parcial de oxígeno de la hemoglobina, que se satura un 50% con oxígeno,  $VR= 26$  mm Hg (a  $37^{\circ}C$  con un pH de 7.4). Si es menor de este valor hay una *hemoglobina anormal* con mayor afinidad por el oxígeno que disminuye su entrega a los tejidos, es decir, se desplaza la oxihemoglobina a la izquierda, observada en la eritrocitosis secundaria congénita, que lleva al incremento en la formación de eritrocitos por la producción excesiva de eritropoyetina.

**Eritropoyetina.** Se debe hacer cuando un paciente con eritrocitosis tiene normales la saturación arterial de oxígeno y la curva de disociación de la hemoglobina. Una determinación de eritropoyetina sérica normal o disminuida nos orienta a una eritrocitosis primaria congénita o adquirida, y si está aumentada hacia una eritrocitosis secundaria congénita o adquirida.

*Estudios moleculares.* Se debe determinar un panel molecular completo para eritrocitosis, a saber;

Mutaciones conocidas: JAK 2; Vía de señalización de la EPO. EPOR, SH2B3 (LNK); Vía de la sensibilidad del oxígeno. VHL, EPAS1(HF2A),EGLN1(PHD2); Genes de la globina. HBB, HBA1, HBA2 y déficit del 23 DFG. BPGM.

Mutaciones nuevas: HF1A; EGLN2 (PHD1); HF3A; EGLN3 (PHD3); HF1AN (FIH); OS9; ZNF197; EPO; KDM6A y GFI1B.

## Eritrocitosis y hiperviscosidad neonatal

Se llama eritrocitosis neonatal cuando el hematocrito venoso central es mayor de 65 Vol% y la hemoglobina > de 21 g/dl. En vista de eso es importante considerar lo siguiente:

1. La edad postnatal, ya que el hematocrito aumenta en las primeras 6 horas de nacido y luego desciende hasta estabilizarse alrededor de las 18-24 horas de edad posnatal.
2. El sitio de extracción, ya que el hematocrito capilar y de venas periféricas con escaso flujo puede ser 5-25% mayor que el de una vena con un adecuado flujo.
3. La altitud geográfica, la edad gestacional y el método utilizado para la determinación del hematocrito.

Con el uso del microhematocrito capilar se obtiene un valor más exacto y una mejor correlación de la viscosidad en comparación con el contador automático. El aumento en la viscosidad sanguínea ocasiona incremento en la resistencia al flujo sanguíneo, su enlentecimiento, la disminución de la perfusión y la oxigenación tisular con tendencia a formar microtrombos.

La eritrocitosis puede o no estar relacionada con hipervolemia. Si esta existe será la causa de los síntomas que pueda presentar el

paciente. Si bien la causa más común de hiperviscosidad neonatal es la eritrocitosis, existen otros factores que pueden contribuir a su presentación:

1. Concentración anormal o disfuncional de algunas proteínas plasmáticas y fibrinógeno
2. Poca deformabilidad del eritrocito
3. Acentuada leucocitosis
4. Diabetes mellitus materna

Puede haber hiperviscosidad con un hematocrito menor a 65 Vol%. Lo ideal es medir la viscosidad sérica total, pero la mayoría de los centros no cuentan con viscosímetros. En todo caso se debe tener en cuenta que el número de los eritrocitos es el factor más importante que afecta la viscosidad y, por tanto, hasta que no se disponga de microviscosímetros, la medición del hematocrito es la mejor prueba para identificar aquellos recién nacidos con posible hiperviscosidad.

## Otras pruebas

### Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Es una prueba inespecífica pero muy valiosa. Se deposita sangre en tubos de 20 cm con un diámetro interno de 2,3 mm (tubos de Wintrobe), se colocan en forma vertical y se deja que la columna hemática sedimente en una hora. Su valor normal en jóvenes es menor de 15 mm en el varón y < de 20 en la mujer. En pacientes mayores de 50 años se consideran normales para varones valores hasta 20 mm y mujeres hasta 30 mm. La VSG se acelera con la edad, en el embarazo y la obesidad; no es patológico encontrar en pacientes de 80 años valores alrededor de 30 a 40 mm. Se halla acelerada en infecciones bacterianas, neoplasias, enfermedades inmunes y vasculitis. Cifras muy elevadas (mayor de 100 mm) se pueden encontrar en endocarditis bacteriana subaguda, mieloma múltiple, polimialgia reumática y arteritis temporal.

Los niveles de VSG se correlacionan con la cantidad de fibrinógeno que contiene la sangre; toda condición que aumente sus niveles acelera la VSG, como embarazo, diabetes mellitus, enfermedad renal terminal, enfermedades autoinmunes y tumores. De

igual manera, la anemia y macrocitos cursan con VSG acelerada; por el contrario, pacientes con hipofibrinogenemia, policitemia rubra vera, leucemia linfocítica crónica y esferocitosis no aceleran la VSG. En enfermos con neoplasias, una VSG muy acelerada ( $>100$  mm) se correlaciona con peor pronóstico, como el linfoma de Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer (estómago, mama, riñón, colon y próstata) y las metástasis.

**Viscosidad sanguínea.** La viscosidad normal de la sangre (comparándola con el agua) es de 3,6 a 5,4 centipoises (cP), la del plasma de 1,9 a 2,3 cP y la del suero de 1,7 a 2 cP. La viscosidad aumenta en los pacientes portadores de paraproteínas anormales (mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström).

**Prueba de Coombs.** Es una reacción que permite detectar la presencia de anticuerpos calientes que producen hemólisis sanguínea (anemias hemolíticas autoinmunes). Para demostrar la sensibilización de los glóbulos rojos, ya sea *in vivo* o *in vitro*, hay dos modalidades de la prueba de antiglobulina:

*Prueba de Coombs directa.* La sangre del paciente se pone en contacto con el reactivo de Coombs (reactivo de antiglobulina), que posee anticuerpos contra las inmunoglobulinas humanas. Si se produce hemaglutinación, eso prueba que los glóbulos rojos del paciente tienen adheridas a su superficie inmunoglobulinas (Coombs directo positivo).

*Prueba de Coombs indirecta.* Se deposita suero del paciente con glóbulos rojos de otra persona y luego se efectúa la prueba de Coombs directa. Si es positivo confirma la existencia de anticuerpos libres circulantes en el suero del paciente (Coombs indirecto positivo).

## Serie blanca (leucocitos)

Etimológicamente, la palabra leucocito significa célula blanca (*leuco*, blanco; *kýtos*, célula). Estos tienen una amplia variedad de tamaños, están presentes en la sangre y son esenciales contra la infección. Los leucocitos son normalmente de tres tipos, *polimorfonucleares*, también llamados granulocitos o segmentados (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), *linfocitos* y *monocitos*. El aumento o disminución del número total de leucocitos se llama leucocitosis o leucopenia respectivamente; esto puede involucrar todas las líneas celulares o solo un tipo específico de ellas, razón por la que todo

contaje leucocitario debe incluir un acertado *recuento diferencial*. Se conoce como *cinética granulocítica* el desarrollo, distribución y destrucción de los neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

El *recuento diferencial* enumera cada tipo de leucocito en cifras porcentuales o relativas; se cuentan 100 células en un frotis de sangre periférica sin importar el grado de madurez o diferenciación y los resultados se reportan en los porcentajes de cada tipo contado. De igual manera, para la interpretación precisa del aumento o disminución de alguna línea celular es necesario calcular su cifra absoluta según la siguiente ecuación:

$$\text{Cuenta absoluta células/mm}^3 = \frac{\text{Cuenta diferencial relativa (\%)} \times \text{cuenta leucocitaria (leucocitos/mm}^3\text{)}}{100}$$

Valores relativos normales (%)	Valores absolutos normales (mm <sup>3</sup> )
Leucocitos 5.8 -10 x 10 <sup>9</sup> /L mm <sup>3</sup>	
Neutrófilos 50-70%	Neutrófilos 3-6*
Linfocitos 20-50%	Linfocitos 1.5-3*
Eosinófilos 1-4%	Eosinófilos 0.05-0.3*
Monocitos 2-7%	Monocitos 0.15-0.7*
Basófilos 0.75-2%	Basófilos 0.01- 0.2*
Cayados 0-2%	Cayados 0.01- 0.2*

\* 10<sup>9</sup>/L mm<sup>3</sup>

## Serie granulocítica

Cuando la célula progenitora de la unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos y megacariocitos (CFU-GEMM) se diferencia en la unidad formadora de colonias de granulocitos y monocitos (GFU-GM), esta línea celular se compromete al desarrollo de la mielopoyesis. Este proceso consiste en una serie de etapas sucesivas de diferenciación, multiplicación y maduración que va desde el mieloblasto hasta el segmentado maduro, en la MO y sangre periférica (Fig. N° 7). Se llama *compartimiento proliferativo* o "*pool mitótico*" el proceso que conduce a la maduración del mieloblasto hasta el mielocito; en otras palabras, es el compartimiento en el que las células son capaces de sintetizar ADN.

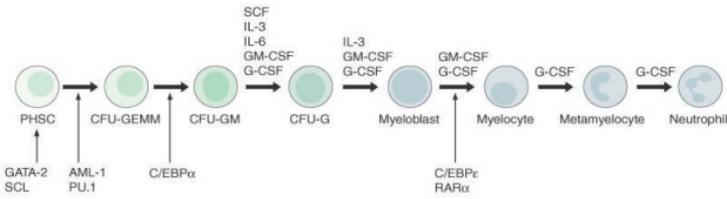


FIGURA N° 7. Unidad formadora de colonias granulocíticas (Neal Young, Stanton L, Katherine A. Granulocytopoiesis. Adaptado de Clinical Hematology. 1ª ed. Philadelphia, Pensylvania, Mosby Elsevier, 2006)

El *mieloblasto* es la primera célula identificable de la serie granulocítica y constituye cerca del 1% del total de las células nucleadas de la MO; esta célula dura alrededor de 15 horas. El *promielocito* es la siguiente célula en maduración y constituye el 3% del total de las células nucleadas, con una duración aproximada de 24 horas. El *mielocito* representa cerca del 12% de las células nucleadas. En la transición de mielocito a metamielocito, las células han pasado por 4 divisiones mitóticas y significa el cese del *pool mitótico* para dar paso al siguiente.

El siguiente compartimiento se llama *pool amitótico* o *pool de reserva medular*; en el cual los metamielocitos se diferencian desde cayados o células en banda hasta neutrófilos segmentados, con una proporción relativa de un 45 y 20% respectivamente. Esta etapa representa un suministro constante de neutrófilos hacia el siguiente compartimiento según las necesidades o demandas periféricas. Se estima que los neutrófilos permanecen en este *pool* durante 10 días, los eosinófilos un promedio de 3 días y los basófilos alrededor de 12 horas.

Por último, el *pool* que se localiza en la sangre periférica, es conocido como *pool circulante*, que se subdivide en dos reservas *reserva marginal*, en la cual los leucocitos se adhieren al endotelio y están representados fundamentalmente por metamielocitos, cayados y segmentados neutrófilos (esta representa el 50% del total de los neutrófilos circulantes), y el 50% restante lo constituye la *reserva circulante*, constituida fundamentalmente por los granulocitos maduros (Fig. N° 8).

La liberación de los granulocitos de la MO hacia el torrente sanguíneo es un proceso complejo gobernado por una serie de factores reguladores fisiológicos (factores de crecimiento) que promueven el desplazamiento de estas células a los diversos compartimientos medulares y periféricos. El paso de granulocitos hacia los tejidos ocurre por un proceso llamado *diapédesis*, donde van a cumplir su función de fagocitosis.

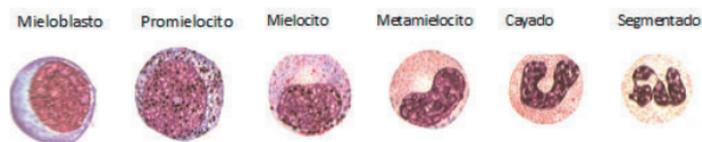


FIGURA N° 8. Diferenciación y maduración de la serie mieloide

### Serie monocítica-macrófago

Las células del *sistema fagocítico mononuclear* (SFM) incluyen a sus precursores en la MO, los monocitos en la sangre periférica y los macrófagos en los tejidos; estos últimos reciben varios nombres dependiendo del tejido donde se localicen; el conjunto se conoce como SFM. La característica morfológica de los monocitos es diferente a los granulocitos, ellos tienen una forma nuclear típica, el promonocito posee una relación núcleo-citoplasma mayor que el monocito maduro; este último tiene un citoplasma azul-gris, con gránulos finos parecidos al vidrio esmerilado y ocasionalmente vacuolado (Fig. N° 9).



FIGURA N° 9. Monocitos maduros

### Función de la serie granulocítica

El trabajo del sistema fagocítico e inmune (antígeno-anticuerpo) es la defensa del organismo contra la enfermedad. Los granulocitos defienden el organismo contra agentes infecciosos y no infecciosos, al igual que los monocitos; estos últimos, además, tienen una

participación importante como células presentadoras de antígenos; de tal manera que existe una relación íntima entre estos dos sistemas de defensa y sus funciones están coordinadas y son interdependientes. La infección por un agente patógeno desencadena una respuesta inflamatoria aguda que involucra células y moléculas del sistema inmunitario (factor de necrosis tumoral, interleucina), esto lleva al proceso de inflamación tisular que intenta erradicar el agente nocivo.

Se conoce como *fagocitosis* a un proceso mediante el cual las células de estirpe hematopoyética se aproximan, ingieren y destruyen microorganismos patógenos. Existen dos grupos de fagocitos con una misión análoga, los cuales difieren en cuanto a morfología, ciclo vital y distribución. El primer grupo está formado por leucocitos fundamentalmente neutrófilos y el segundo por fagocitos mononucleares, que comprenden monocitos circulantes y macrófagos tisulares. La función básica del granulocito neutrófilo es la eliminación de una diversidad de agentes patógenos mediante una serie de etapas: *adherencia* al endotelio y salida de la circulación; *quimiotaxis* o desplazamiento al lugar de la infección; *endocitosis* o reconocimiento de partículas o microorganismos previamente opsonizados con formación de un fagosoma, estimulación del metabolismo oxidativo, degranulación y, finalmente, la acción de los sistemas microbicidas.

## Linfocitos

Los linfocitos son leucocitos sanguíneos que se desarrollan tanto en la MO como en los órganos linfoides primarios y secundarios (Fig. N° 10). En los seres humanos, los órganos linfoides primarios son el timo y la MO, mientras que los secundarios, distribuidos por todo el organismo, son el bazo, las placas de Peyer en el tracto gastrointestinal, el anillo de Waldeyer (amígdalas palatinas) y los ganglios linfáticos. Los linfocitos en los órganos linfoides primarios se diferencian en linfocitos B, T y *natural killers*. Los linfocitos migran desde el conducto torácico hasta los ganglios linfáticos y de allí retornan a la circulación sanguínea (son las únicas células con un proceso de recirculación). Los linfocitos B, mediante ese proceso de recirculación se ponen en contacto con antígenos a los que reconocen, se multiplican y producen anticuerpos. En los recién nacidos, los linfocitos constituyen el 90% del total de leucocitos circulantes, mientras que en el adulto representan alrededor del 35%, de los cuales el 80% son células T y el 20% restante células B.

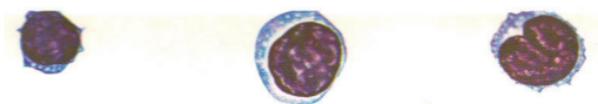


FIGURA N° 10. Linfocitos maduros

Una de las características más asombrosas del sistema inmune es la renovación constante de sus células, ya que se trata de un sistema del organismo que produce células toda la vida (alrededor de mil millones de linfocitos por día). Esta renovación constante confiere gran flexibilidad al sistema inmune y le permite adaptarse a situaciones nuevas e imprevistas. En etapas tempranas de su desarrollo, el linfocito de la MO se enfrenta a dos opciones:

1. Migrar al timo (órgano especializado y desarrollado en el feto y en los niños, para luego atrofiarse), en donde se convierte en linfocito T.
2. Convertirse en linfocito B o el otro linfocito llamado *natural killer*; esto debido a ciertas moléculas presentes en su superficie, que le permite interactuar con su entorno y determina dicha selección, es decir, un linfocito B o un linfocito *natural killer*.

Los linfocitos T maduran en el timo y aprenden a distinguir lo propio de lo extraño. Se reagrupan en dos subpoblaciones, los que reconocen como propias las moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad y los que reconocen a las moléculas clase II. Cada miembro de la subpoblación presenta un receptor de membrana en particular (CD4 y CD8) que contacta con antígenos que reconoce, diferenciándose en células efectoras. El tercer tipo de linfocito desempeña un importante papel en el sistema inmune; es el linfocito *natural killer*, que tiene la propiedad de destruir células tumorales o infectadas por virus, es decir, una función prioritaria como primera línea de defensa del organismo, y que en la actualidad se utiliza como inmunoterapia en algunos tipos de cáncer.

## Mecanismo de una reacción inmune

Cuando se produce una infección, la primera etapa de defensa del organismo es una reacción inflamatoria. Los granulocitos y monocitos llegan al lugar de la infección fagocitando y digiriendo las

bacterias para formar el material purulento; esta primera reacción no siempre es suficiente, pero da paso a la reacción inmune. La respuesta inmune específica la ponen en marcha las células mononucleares, que ingieren las proteínas bacterianas, las escinden en fragmentos peptídicos y después migran a lo largo de las vías linfáticas hacia los ganglios linfáticos regionales, donde penetran y se agrupan en torno a los linfocitos presentes. Como respuesta, los ganglios adquieren mayor consistencia y tamaño. Simultáneamente, en el tejido afectado se producen mediadores bioquímicos que atraen más linfocitos. Posteriormente, los linfocitos abandonan el ganglio y se reagrupan en el lugar de la infección para ejercer su acción de rechazo a través de anticuerpos o por medio de células especializadas.

Cuando el agente infeccioso es eliminado en su totalidad, cierto número de linfocitos regresa y permanece en el ganglio conservando la memoria de la primera infección; si en lo sucesivo se contactan con el mismo agente, el organismo reacciona con mayor rapidez y fuerza. Este movimiento de las diferentes líneas de defensa, que van del tejido lesionado a un ganglio y viceversa, permite resolver los problemas de “frontera”, que son esenciales para el mantenimiento de la integridad del individuo. De este modo, el sistema inmune puede luchar junto a los leucocitos en caso de infección localizada o generalizada.

## Leucocitosis

La leucocitosis es el incremento del número de leucocitos circulante por encima de  $10.000 \text{ mm}^3 \times 10^9/\text{L}$ . El aumento puede incluir uno o más subgrupos de leucocitos circulantes: granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos o linfocitos. La mayoría de las veces es por un solo tipo de leucocito, generalmente son neutrófilos, con aumento moderado de las otras series. Recordemos que un 5% de la población tiene normalmente una cuenta blanca fuera de los límites normales. Un paciente con leucocitosis puede presentarse en tres formas:

1. Con un conjunto inicial de síntomas y signos
2. Con una enfermedad de base conocida; por ej., una leucemia mieloide o linfoide crónica
3. Con un examen ordinario de laboratorio

La historia clínica y el examen físico del paciente son importantes para orientar las posibilidades de la leucocitosis; por ej., una leucocitosis con neutrofilia y eosinopenia se pueden observar en pacientes con esplenectomía, inflamaciones crónicas o por el uso agudo y crónico de esteroides. En la drepanocitosis puede haber leucocitosis por ausencia del bazo o por incremento de la hematopoyesis (la MO responde como un todo, “concepto de eritrón”). Recordemos que esta leucocitosis puede ser el anuncio de una “crisis hemolítica” y se considera un factor predictivo de gravedad.

Una *falsa leucocitosis* se observa cuando existe aumento de normoblastos en la sangre periférica; estos interfieren en el conteo blanco, por lo que es obligatorio corregirlo manualmente. De la misma manera, la *pseudoleucocitosis*, en las crioglobulinemias, se debe a que la precipitación en frío forma una película registrada erróneamente por los contadores automatizados.

**Neutrofilia.** Se refiere al aumento absoluto de los neutrófilos en la sangre periférica por encima de  $6.000 \times 10^9/L$ .  $mm^3$  y es la causa más común de leucocitosis. Los principales mecanismos fisiopatológicos de las neutrofilias son el aumento en la producción y liberación del *pool* de neutrófilos de la médula ósea, la movilización del *pool* neutrofilico del endotelio vascular, la mayor permanencia en la sangre circulante y en pacientes con esplenectomía. El tiempo utilizado para la instalación de una neutrofilia depende del mecanismo al cual está asociada. Puede llevar minutos en las movilizaciones de los diferentes *pools*, horas en los casos de mayor rapidez para la liberación del *pool* de reserva neutrofilico de la médula ósea hacia la sangre o incluso días por aumento basal en la producción medular. En los dos primeros casos, la neutrofilia es discreta por lo general; en el segundo y tercer caso, la neutrofilia es severa y cursa con desviación a la izquierda. En vista de lo anterior, las neutrofilias se clasifican en agudas y crónicas.

*Agudas.* Ocurren de manera súbita por movilización (pseudoneutrofilias inducidas por el ejercicio físico, adrenalina, llanto, estrés) o por una rápida liberación de la reserva de los neutrófilos de la médula ósea (neutrófilo segmentados y cayados), y en algunos casos por un aumento en la producción, como en las respuestas inmediatas a infecciones agudas, inflamaciones, uso de factores de crecimiento granulocítico, anestesia, parto, dolor, cirugías y vasculitis.

*Crónicas.* Dependen de forma exclusiva del aumento de la producción medular por largos períodos, como en las infecciones crónicas, las neoplasias sólidas y los síndromes mieloproliferativos clonales.

Las neutrofilias agudas generan normalmente leucocitosis entre  $15.000 \times 10^9/L$  y  $20.000 \times 10^9/L$ , o en menor frecuencia entre 20 y  $40.000$  por  $mm^3 \times 10^9/L$ , pero son las neutrofilias crónicas las que de forma normal generan las reacciones leucemoides. En sí, entre las múltiples patologías que cursan con neutrofilia se describen las siguientes:

1. Producción medular aumentada. *Estimulación de los precursores granulocíticos.* Endotoxinas (bacterias, hongos, protozoarios); medicamentos: litio, esteroides; necrosis tisular: infartos; enfermedades inflamatorias: artritis reumatoidea, síndrome paraneoplásico, linfoma de Hodgkin, cáncer pulmonar. *Neoplasias hematológicas:* leucemia mieloide crónica, otros síndromes mieloproliferativos crónicos cromosoma Filadelfia negativo.
2. Desmarginaación: estrés, tabaquismo, ejercicio físico intenso, embarazo, trastornos emocionales, frío, calor, náuseas, vómitos.
3. Lentificación de la salida hacia los tejidos: estrés, esteroides.
4. Aumento de la vida media circulante: esplenectomía, leucemia mieloide crónica.
5. Disminución de los neutrófilos normalmente retenidos en el bazo (encarcelamiento esplénico): esplenectomía y asplenia.

**Eosinofilia.** Es el aumento absoluto de los eosinófilos en la sangre periférica por encima de  $300 mm^3 \times 10^9/L$ . La eosinofilia no suele ser muy intensa, aunque en algunas enfermedades puede llegar a ser severa ( $> 1.500 mm^3 \times 10^9/L$ ). Las causas más comunes son las siguientes:

1. Enfermedades alérgicas. Se acompañan generalmente de un aumento de la IgE sérica; las más frecuentes son asma bronquial, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad del suero, vasculitis, alergia a los alimentos y medicamentos.
2. Parásitos e infecciones. Los más notables son las que invaden los tejidos, como triquinosis (*T. spirallis*), equinocosis (quistes hidatídico por *Echinococcus*), toxocarosis (larva migratoria

visceral por *Toxocara canis*) y filariasis por *Wuchereria*, así como por ectoparásitos como la escabiosis. También se observan en la parasitosis intestinal por *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis* y *Ascaris lumbricoides*; este último, en su paso por el pulmón, produce la clásica neumonía eosinófila (síndrome de Löffler).

3. Dermatopatías: psoriasis, pénfigo, eczema y dermatitis herpetiforme.
4. Neoplasias: linfomas de Hodgkin y no Hodgkin de células T periférico, policitemia vera, leucemia mieloide crónica y micosis fungoide.
5. Enfermedades hematológicas: estados postesplenectomía, anemia perniciosa y anemia drepanocítica
6. Otras: artritis reumatoide, periarteritis nudosa, colitis ulcerosa y el síndrome hipereosinofílico idiopático.

**Basofilia.** Es el aumento absoluto de los basófilos en la sangre periférica por encima de  $0.75 \times 10^9/L$ . Las causas más comunes son síndromes mieloproliferativos crónicos (leucemia mieloide crónica), transformación aguda basofílica de una leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda con maduración basofílica, mastocitosis sistémica, mixedema, diabetes mellitus, colitis ulcerosa y medicamentos (estrógenos y drogas antitiroideas), infecciones (varicela, influenza, tuberculosis), déficit de hierro, radiaciones ionizantes, postesplenectomía, varicela, síndrome nefrótico y anemia hemolítica crónica.

**Linfocitosis.** Se refiere al aumento absoluto de los linfocitos en la sangre periférica por encima de  $3 \times 10^9/L$  (siempre que no exista leucopenia con neutropenia absoluta). Es normal entre los 4 meses y 4 años de edad. Las causas más comunes son las siguientes:

1. Infecciones agudas: mononucleosis infecciosa (*Epstein-Barr* y *Citomegalovirus*), eruptivas de la infancia, tosferina, neumonías virales; linfocitosis infecciosa aguda e infecciones por protozoarios (toxoplasmosis) y rickettsias.
2. Infecciones crónicas: brucelosis, tuberculosis y sífilis congénita.
3. Enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica aguda y linfoide crónica, enfermedad de cadenas pesadas y linfoma no

Hodgkin de bajo grado, leucemia prolinfocítica, leucemia de linfocitos grandes granulares.

4. Endocrinopatías: tirotoxicosis y enfermedad de Addison.
5. Reacciones alérgicas (medicamentos y alimentos).
6. Reacción aguda por estrés: choque séptico, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía, fármacos.

**Monocitosis.** Se refiere al aumento absoluto de los monocitos en la sangre periférica por encima de  $0.7 \times 10^9/L$ . Las causas más comunes son:

1. Infecciones bacterianas: endocarditis bacteriana, sífilis, brucelosis y tuberculosis (es interesante recordar que los fosfolípidos que recubren el bacilo de Koch son desdoblados dentro del monocito y este se transforma en la clásica célula epitelioides del granuloma).
2. Enfermedades hematológicas: síndromes mielodisplásicos, leucemia monocítica aguda y mielomonocítica crónica, linfoma de Hodgkin, en la fase de recuperación de una neutropenia y en el estado postesplenectomía.
3. Neoplasias: cáncer de ovario, estómago y mama.
4. Otras: enfermedades del tejido conectivo, esprue, enteritis regional y colitis ulcerosa.

**Cayados (aumento).** Se refiere al aumento absoluto de los cayados en sangre periférica por encima de  $0.2 \times 10^9/L$ . Las causas más comunes son las siguientes: cualquier estado inflamatorio, período postoperatorio (12-36 horas), acidosis metabólica, hipoxia, necrosis, sangrados, nutrición parenteral y fármacos.

**Desviación a la izquierda.** Se refiere al aumento del número de cayados (por encima del valor de referencia) o de las formas más inmaduras como metamielocitos, mielocitos o promielocitos. Por lo general es secundaria a la neutrofilia asociada a procesos infecciosos bacterianos. Entre otras causas (reactivas) se mencionan las siguientes: período de recuperación de una agranulocitosis, en el tratamiento por factores de crecimiento de colonias granulocíticas o granulomonocíticas, en embarazo, quemaduras extensas y politraumatizados. Se reconocen dos tipos de desviación a la izquierda, que

dependen si se conserva o no el grado de maduración: desviación a la izquierda escalonada y no escalonada (Fig. N° 11).

*Desviación a la izquierda escalonada.* Es cuando la desviación a la izquierda presenta una proporción de neutrófilos segmentados mayor que los cayados; proporción de cayados mayor que los metamielocitos; metamielocitos mayor que la de mielocito y así sucesivamente. Es decir, cuando se mantiene una proporción del grado madurativo como el observado en una infección bacteriana aguda.

*Desviación a la izquierda no escalonada.* Es cuando la proporción de un subtipo de neutrófilo más inmaduro es mayor que el maduro siguiente, es decir, cuando no se mantiene el grado madurativo; por ej., la proporción de promielocitos mayor que los mielocitos; la de los mielocitos mayor que los metamielocitos; la de metamielocitos mayor que los cayados y esta mayor que los segmentados neutrófilos. Es decir, cuando no existe un grado madurativo proporcional, como ocurre en la leucemia mieloide crónica.

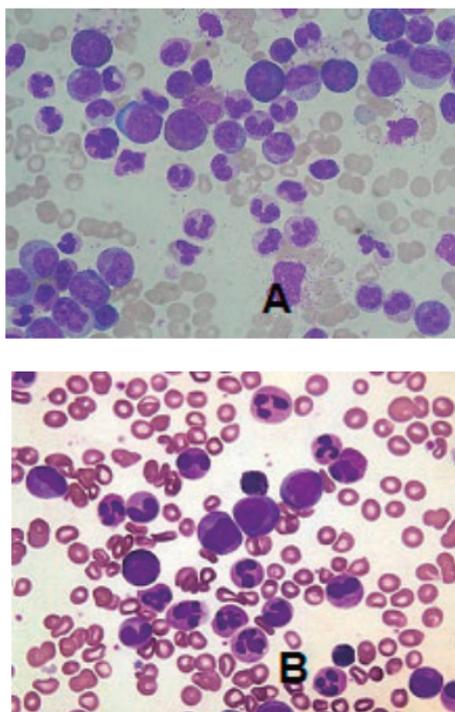


FIGURA N° 11. Desviación a la izquierda. A. Desviación a la izquierda no escalonada. B. Desviación a la izquierda escalonada (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**Desviación a la derecha.** Anteriormente utilizado para caracterizar infecciones crónicas, hoy día se usa para asociar los neutrófilos hipersegmentados a otras causas. Se caracteriza por la presencia de más del 3% de neutrófilos con cinco o más lóbulos en el recuento diferencial, de manera que la presencia de neutrófilos hipersegmentados tiene valor clínico y, por consiguiente, debe ser descrito en el frotis de sangre periférica. Las causas más importantes son anemia megaloblástica, infecciones crónicas, enfermedad renal crónica, uso de esteroides a altas dosis y síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos con displasias asociadas como consecuencia del tratamiento con hidroxiurea. Recordemos que la existencia de macropolicitos (células con un diámetro de 15-25  $\mu$ , más de cinco lóbulos y, cuyo análisis de ADN orienta a una célula tetraploide más que diploide), no indica desviación a la derecha, ya que el incremento del número de lóbulos es consecuencia de un aumento del contenido de ADN, más que una anomalía de la segmentación nuclear (Fig. N° 12).

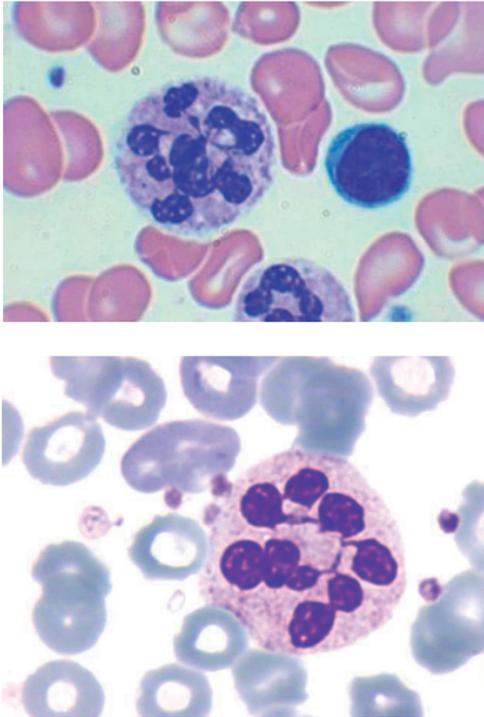


FIGURA N° 12. Desviación a la derecha. Neutrófilos polisegmentados (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

## Reacción leucemoide

Consiste en el aumento de los leucocitos por encima de  $50 \times 10^9/L$ , de manera que puede confundirse con una leucemia mielóide crónica. En el recién nacido a término, el criterio diagnóstico para esta entidad está dado por un recuento absoluto de neutrófilos superior a  $30 \times 10^9/L$  en las primeras 60 horas de vida o superior a  $15 \times 10^9/L$  posteriormente. La reacción leucemoide ocurre como respuesta a muchas enfermedades con liberación masiva de leucocitos inmaduros a la sangre periférica. Se observa un incremento exagerado de neutrófilos tanto maduros como en banda e inclusive inmaduros (blastos) con una desviación franca a la izquierda; además, existen granulaciones tóxicas y vacuolas en los granulocitos. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la reacción leucemoide y el laboratorio son elocuentes; debe existir una infección aguda o crónica, intoxicaciones, hemorragias, hemólisis severa, cetoacidosis diabética, quemaduras graves, tumores malignos (riñón, mama y estómago) o neoplasias que infiltran la MO, en los recién nacidos a término y pretérmino con trisomía 21. En las reacciones leucemoides el cromosoma Filadelfia es negativo, el índice de fosfatasa alcalina leucocitaria está muy elevado; recordemos que este último disminuye en la leucemia mielóide crónica.

Existen tres tipos de reacción leucemoide: mielóide, linfóide y monocitoide. Las reacciones *leucemoides mieloides neutrofilicas* son las más frecuentes y se caracterizan por un aumento de neutrófilos y cayados. Se observan en infecciones bacterianas severas, quemaduras, eclampsia, intoxicaciones (mercurio), neoplasias (colon, riñón), hemólisis aguda, sangrado agudo, recuperación de una anemia megaloblástica y una agranulocitosis. Las reacciones *leucemoides linfoides* presentan una linfocitosis absoluta en la que se pueden apreciar linfocitos atípicos o "virocitos" y células inmaduras; se observa en infecciones virales (mononucleosis infecciosa y hepatitis), tuberculosis, tras las vacunas y neoplasias (estómago y mama). Las reacciones *leucemoides monocíticas* son raras y se ven en las parasitosis y la tuberculosis. Las infecciones que pueden producir un cuadro sanguíneo periférico que recuerda la leucemia mielóide aguda son la neumonía grave, las septicemias, la endocarditis bacteriana, la meningitis, la difteria, la leucemia linfocítica, la tosferina, la mononucleosis infecciosa, la infección por citomegalovirus, la parotiditis y la linfocitosis infecciosa aguda benigna.

Para diferenciar una reacción leucemoide de una aguda o crónica hay que recordar que la *leucemia mieloide aguda* cursa con un porcentaje alto de blastos en el frotis de la sangre periférica, el examen de la MO revela exceso de blastos clonales que desplazan al resto de la serie hematopoyética y, finalmente, elementos que presentan el espectro hematológico de las leucosis, como anemia, leucocitosis y/o leucopenia y trombocitopenia.

La *leucemia mieloide crónica* cursa con esplenomegalia y, en la MO, la relación mieloide/eritroide (M/E) es mayor de 10, el nivel de fosfatasa alcalina leucocitaria es bajo (citoquímica) y el frotis de sangre periférica presenta todos los períodos de diferenciación de la serie mieloide, desde el blasto hasta el segmentado maduro, con dos picos en el hemograma leucocitario, uno en metamielocito/mielocito y el otro en el segmentado neutrófilo; además de un número elevado de eosinófilos y basófilos. Las técnicas citogenéticas o de hibridación fluorescente *in situ* revelan la presencia del cromosoma Filadelfia.

### Imagen leucoeritroblástica

En esta patología, el frotis de la sangre periférica se caracteriza por la presencia de eritrocitos nucleados, células mieloides inmaduras (promielocitos, mielocitos, metamielocitos y cayados), fragmentos de megacariocitos y en ocasiones células en lágrima (dacriocitos). Las causas más frecuentes son las siguientes:

1. Enfermedades hematológicas síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos agudos y crónicos, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, crisis de anemia hemolítica y hemorragias.
2. Tumores metastásicos de cáncer de mama, próstata, pulmón y neuroblastoma.
3. Infecciones: tuberculosis miliar y micosis profundas.
4. Otras: sarcoidosis y enfermedades de depósito (Gaucher y Niemann-Pick).
5. Hipoxia transitoria.

### Leucopenia

Se define como un recuento leucocitario inferior a  $4.5 \times 10^9/L$ . Es un motivo frecuente de consulta que alarma al médico y al

paciente. Antes de considerar una verdadera leucopenia se debe correlacionar con la edad del paciente y las cifras absolutas y relativas del recuento. En el adulto, el mayor porcentaje de leucocitos corresponde a los neutrófilos, por tanto, la causa más frecuente de leucopenia es por neutropenia.

**Neutropenia.** Se refiere a la disminución absoluta de los neutrófilos en la sangre periférica por debajo de  $1.5 \times 10^9/L$ ; puede ser leve ( $>$  de 1000), moderada (500-1000) o severa ( $<$  de 500). El diagnóstico siempre se orienta con la historia clínica; en pacientes asintomáticos se debe reconfirmar este hallazgo. Las neutropenias se clasifican según su origen y el punto donde se produce la destrucción. Según su origen pueden ser congénitas, adquiridas idiopáticas, autoinmunes, adquiridas secundarias.

#### Origen donde se produce la neutropenia

*Congénitas:* neutropenia cíclica (ocurre cada 3 semanas), síndrome de Kostman (agranulocitosis infantil) y síndrome de Barth.

*Adquiridas idiopáticas:* neutropenia crónica idiopática y neutropenia autoinmune (similar a la anemia hemolítica autoinmune y a la púrpura trombocitopénica autoinmune).

*Autoinmune.* Predomina en las mujeres; se debe a la presencia de anticuerpos específicos citotóxicos hacia los granulocitos (anticuerpos antineutrófilos). Se puede asociar a ciertas enfermedades de etiología autoinmune púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, LES, hipertiroidismo, linfoma de Hodgkin y hepatitis crónica.

*Adquiridas secundarias:* medicamentos (agranulocitosis-angina de Schultz), déficit nutricional, isoimmune, hiperesplenismo, asociada a trastornos inmunológicos e infecciones (fiebre tifoidea, brucelosis y tuberculosis miliar); protozoarios (paludismo y leishmaniasis); virus (hepatitis, mononucleosis infecciosa, rubéola y SIDA). En los procesos infecciosos, la neutropenia se debe a varios factores (acción de las endotoxinas sobre la granulopoyesis, aumento de la adherencia de los granulocitos al endotelio vascular, consumo de leucocitos en el lugar de la infección y secuestro esplénico en caso de esplenomegalia).

El *hiperesplenismo* se debe a la hipertrofia esplénica (esplenomegalia) y generalmente produce pancitopenia, aunque puede cursar con una neutropenia aislada. Entre las enfermedades más frecuentes están las hepatopatías crónicas (hipertensión portal), síndromes linfoproliferativos, paludismo, Kala-azar, síndrome de Felty y enfermedad de Gaucher.

### Punto donde se produce la neutropenia

*Central o descenso de la producción global* (aplasia medular) y específica (angina de Schultz).

*Periférica o aumento de la destrucción:* médula ósea (leucopoyesis ineficaz) y en la sangre periférica (infección viral y por autoanticuerpos).

### Agranulocitosis

Se define como una disminución absoluta de neutrófilos en la sangre periférica menor de  $0.5 \times 10^9/L$ . Es una enfermedad generalmente grave, de comienzo agudo e idiopática en cerca de un 50% de los casos. Por lo general se presenta en un paciente que ha recibido medicamentos y consulta por fiebre, afectación del estado general, úlceras necróticas en las mucosas y tendencia al *shock* séptico. Puede ser inmunoalérgica o idiosincrática.

*Mecanismo inmunoalérgico.* Es la más frecuente y depende de la susceptibilidad del individuo. En este mecanismo, el fármaco se une al neutrófilo y actúa como antígeno; esta reacción no es dosisdependiente e inclusive ocurre con la primera dosis del medicamento.

*Mecanismo idiosincrático.* En esta condición, el paciente tiene una sensibilidad elevada frente a ciertos medicamentos, no se detectan anticuerpos y la agranulocitosis es dosis dependiente. Los medicamentos más frecuentes son los siguientes:

1. Analgésicos: dipirona, fenilbutazona y fenacetina
2. Antimicrobianos: cloramfenicol, sulfas y betalactámicos
3. Anticonvulsivos: barbitúricos e hidantoínas
4. Varios: metamizol, sales de oro, fenotiazinas, clorotiazida y acetazolamida

El estudio hematológico de estos pacientes reporta leucopenia con neutropenia absoluta y la serie granulocítica está ausente en el frotis de sangre periférica, mientras que las otras series están conservadas. Para confirmarlo debe hacerse un estudio de la MO, fundamental para el diagnóstico diferencial con otras entidades en las que la serie roja y megacariocítica están normales pero hay poca serie granulocítica con un aumento reactivo de los linfocitos y las células plasmáticas (neutropenia cíclica, neutropenia benigna familiar). Un signo de buen pronóstico en la sangre periférica es la presencia de monocitosis; recordemos que los monocitos abandonan la médula antes que los granulocitos. Además, en la MO se observa hiperplasia de promielocitos, que se puede confundir con una parada de la maduración a ese nivel y no es tal, sino que existe una recuperación de la médula que inicia la producción de granulocitos.

**Linfopenia.** Se refiere a la disminución absoluta de los linfocitos en la sangre periférica por debajo de  $1.5 \times 10^9/L$ . El concepto de linfopenia en niños varía con la edad. Hasta los 5 años, sus valores de linfocitos son mayores que los de los adultos, de tal forma que a los 6 años tienen los valores de un adulto, de ahí que sea muy importante tener siempre presentes los valores de referencia según el grupo etario. Las causas más comunes son:

Baja producción: inmunodeficiencias combinadas, desnutrición proteico-calórica, déficit de zinc.

Aumento en la destrucción: SIDA, radioterapia, quimioterapia, antglobulina antitimocitos, LES, ruptura o drenaje del conducto torácico, pérdida de los linfáticos intestinales, síndrome de Wiskott-Aldrich.

Redistribución: esteroides, anestésicos, cirugías, tuberculosis, influenza, sarcoidosis, quemaduras.

Mecanismos complejos o inciertos: linfoma de Hodgkin, enfermedad renal crónica, síndrome de Felty e infecciones bacterianas agudas en el anciano.

**Eosinopenia.** Es la disminución absoluta de los eosinófilos en sangre periférica por debajo de  $0.5 \times 10^9/L$ . Las causas más comunes son infecciones agudas con neutrofilias acentuadas, salmonelosis, fármacos (esteroides, adrenalina y betabloqueadores).

**Monocitopenia.** Es la disminución absoluta de los monocitos en la sangre periférica por debajo de  $0.15 \times 10^9/L$ . Entre las causas más comunes están: tricoleucemia, aplasia medular, LLC, artritis reumatoidea, LES, HIV, radioterapia, fármacos (esteroides, interferón  $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ).

**Basofilopenia.** Es la disminución absoluta de los basófilos en la sangre periférica por debajo de  $0.01 \times 10^9/L$ . Las causas más comunes son: infecciones agudas con neutrofilias acentuadas, fármacos (esteroides, hormonas tiroideas), hipertiroidismo, ovulación, asociados a reacciones de hipersensibilidad (urticaria, anafilaxia, reacciones inducidas por fármacos).

## Serie plaquetaria

Las plaquetas, o trombocitos, son pequeñas células discoides anucleadas, procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos medulares. Circulan en la sangre y su misión fundamental es taponar rápidamente cualquier solución de continuidad producida en el endotelio vascular, es decir, representan el primer componente del sistema hemostático. Las plaquetas, con los colorantes de Wright o Romanowsky aparecen como estructuras granulares, discoides, azules de un tamaño aproximado de 2 a 3  $\mu m$ , y un volumen de 10 fl, y sus valores normales en sangre son de 140 a  $450 \times 10^9/L$ .

## Megacariocitopoyesis

Las plaquetas se producen en la médula ósea a partir de la misma célula progenitora de las series eritroide y mieloide (UFC-GEMM) bajo influencia hormonal; cada célula se diferencia en dos células progenitoras megacariocíticas. Se han descrito dos tipos de factores reguladores; unos actúan sobre las células progenitoras o troncales y otros sobre las células más maduras de la serie megacariocítica. La *interleuquina-3* y *el FEC-GM* son los primeros factores de crecimiento que actúan sobre los progenitores megacariocíticos para favorecer su diferenciación y proliferación. La *trombopoyetina* es el segundo factor regulador que actúa en la etapa de maduración del megacariocito, es decir, determina el tamaño final de las células, el número de plaquetas producidas y su velocidad de liberación hacia la sangre periférica.

La producción de plaquetas tiene características que le son propias con respecto a las otras series hematopoyéticas porque presentan divisiones celulares incompletas, es decir, mediante un proceso conocido como *endomitosis o endorreduplicación* (mitosis con ausencia de la telofase) se produce una célula con un núcleo multilobulado y de mayor volumen citoplasmático, donde cada lóbulo del núcleo es diploide (2N), con un complemento completo de 23 pares de cromosomas capaces de hacer la transcripción celular (megacariocitos inmaduros); por el contrario, los megacariocitos maduros son poliploides, es decir, poseen más de 2 pares de cromosomas completos.

### Etapas de la megacariocitopoyesis

*Megacarioblasto.* Es la primera célula en la secuencia de maduración; posee un diámetro de 10-15  $\mu\text{m}$  con una proporción núcleo/citoplasma elevada; tiene un solo núcleo con dos a seis nucléolos y citoplasma azul agranular (Fig. 13).

*Promegacariocito.* El megacarioblasto madura y se convierte en un promegacariocito, que alcanza un diámetro de 15 a 30  $\mu\text{m}$  con citoplasma granular. Estos gránulos aparecen primero en la región perinuclear o de Golgi. El núcleo es lobulado, en forma de herradura, sin nucléolos. En esta etapa comienza a desarrollarse el sistema de membrana citoplasmática denominada sistema de membrana de demarcación, solo visible con microscopía electrónica.

*Megacariocito granular.* Se caracteriza por un tamaño más grande (16 a 56  $\mu\text{m}$ ), núcleo multilobulado, con relación núcleo/citoplasma disminuida, citoplasma granular azulado con membranas de demarcación (Fig. N° 14).

*Megacariocito maduro.* Posee un tamaño de 20 a 60  $\mu\text{m}$ , un núcleo compacto pero multilobulado, sin nucleolos y citoplasma muy abundante y más rosado. Los gránulos están organizados dentro de zonas que están separadas por la membrana de demarcación (Fig. N° 14).

Las plaquetas, una vez liberadas hacia la sangre periférica, representan las dos terceras partes; el tercio restante queda secuestrado en el bazo y está en equilibrio con las plaquetas circulantes. Se requieren aproximadamente cinco días para que un megacarioblasto se diferencie y madure hasta convertirse en una plaqueta con un promedio de vida media circulante de 7-10 días. A medida que las

plaquetas maduran periféricamente, su tamaño disminuye, de manera que las plaquetas más jóvenes son más grandes que las senescentes, lo cual constituye un dato importante (morfológico), ya que existen ciertas situaciones que requieren un aumento plaquetario (por destrucción periférica), lo cual origina liberación de plaquetas inmaduras (MO), que son más grandes que las normales (anistrombía) y hemostáticamente más activas (Fig. N° 15).

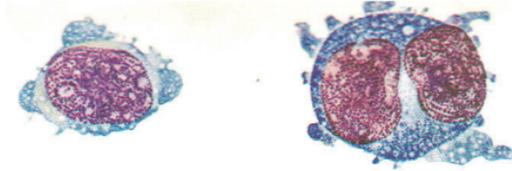


FIGURA N° 13. Megacarioblastos

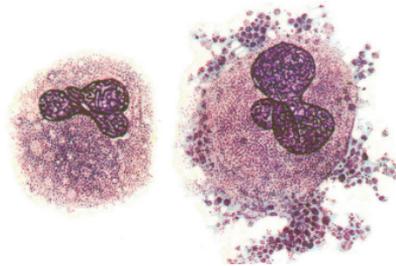


FIGURA N° 14. Megacariocito granular y megacariocito maduro



FIGURA N° 15. Núcleos residuales y plaquetas

**Estructura de las plaquetas.** Las plaquetas circulantes son células inactivas en forma de disco con superficie lisa, que a diferencia de la superficie de los eritrocitos y leucocitos tienen varias aberturas semejantes a los orificios de una esponja; estos representan conductos membranosos que se prolongan hacia el interior de

la célula. Después de una lesión vascular, las plaquetas se activan y se producen cambios que afectan su morfología y bioquímica. Una vez activadas son capaces de crear un tapón hemostático primario, razón por la que participan en la hemostasia primaria y secundaria de la coagulación. Para cumplir esta función, las plaquetas poseen una ultraestructura muy propia, la cual está dividida en cuatro zonas: periférica, estructural, organelas y sistemas de membrana con una zona periférica glucocálix y la membrana. La *zona estructural* está compuesta por microtúbulos, citoesqueleto submembranoso, actina y miosina, la *zona de organelas* por cuerpo denso, lisosomas, gránulos alfa y mitocondrias, y el *sistema de membrana* por los sistemas canalicular abierto y tubular denso.

**Función de las plaquetas.** Las plaquetas están implicadas en varias etapas de la hemostasia mediante las siguientes funciones:

1. Vigilancia de la continuidad de los vasos sanguíneos
2. Formación del tapón hemostático primario
3. Formación del tapón hemostático secundario
4. Reparación del tejido lesionado

Secuencialmente, las plaquetas se adhieren, agregan y secretan principios activos. La *adhesión* es la propiedad de unión a superficies no plaquetarias como el colágeno subendotelial, donde sellan las brechas del endotelio; es un proceso reversible. La *agregación* es la propiedad de unirse entre sí para formar tapones de plaquetas, un fenómeno irreversible. La *secreción* del contenido de gránulos plaquetarios se produce durante la adhesión y la agregación, por lo general, en una fase tardía del proceso de activación plaquetaria y es irreversible.

Las púrpuras representan la patología genuina de los trastornos plaquetarios y se definen como la salida de eritrocitos del torrente sanguíneo y su acumulación en la piel o en el tejido celular subcutáneo. Cuando forman lesiones puntiformes se denominan *petequias*, y si superan más de un centímetro de diámetro se llaman *equimosis*. Las púrpuras se dividen en tres grandes grupos, púrpuras vasculares, trombocitopénicas y trombopáticas.

**Púrpuras vasculares.** Se deben a una falla del componente vascular que origina hemorragias cutáneas superficiales, pero, obviamente, con número y función plaquetaria normal. Incluye muchas

variedades, y los ejemplos más típicos son las púrpuras de *origen inflamatorio* o vasculitis (púrpura de Henoch-Schölein, reacciones a fármacos y autoinmunes); de *origen endotelial* (síndrome hemolítico-urémico y la púrpura trombótica trombocitopénica); *por atrofia del tejido conjuntivo* (púrpura senil, púrpura de Bateman, púrpura de Ehrles-Danlos y escorbútica); de *origen mecánico* (púrpura ortostática y facticia); *por hipoxia tisular en trastornos del flujo sanguíneo* (crioglobulinemia, paraproteinemias, púrpura hiperglobulinémica benigna de Waldenström), púrpuras por autosensibilización eritrocitaria (síndrome de Gardner-Diamond) y telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendú-Osler).

**Púrpuras trombocitopénicas.** En esta condición ocurre una falla cuantitativa de las plaquetas. Se clasifican según el lugar donde se origina el defecto de la producción; puede ser en la MO (*central*) o en la sangre (*periférica*) por destrucción (inmune y no inmune). *Central*: anemia de Fanconi, síndrome mielodisplásico, anemia megaloblástica, aplasia adquirida y hemoglobinuria paroxística nocturna. *Periféricas inmunes*: púrpura trombocitopénica autoinmune, transfusional, maternal y la asociada a síndromes linfoproliferativos crónicos o enfermedades autoinmunes, así como *periféricas*. *No inmunes*: secuestro, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico.

**Púrpuras trombopáticas.** Se deben a una falla cualitativa del componente plaquetario. Pueden ser de origen congénito, como *trastornos de la adhesión* (enfermedades de Bernard-Soulier y enfermedad de von-Willebrand); *trastornos de la agregación* (tromboastenia de Glanzmann); *trastornos en la liberación del contenido granular* (síndrome de la plaqueta gris, síndrome de Hermanasky-Pudlak, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome de Chediak-Higashi); y de origen adquirido *síndromes mieloproliferativos crónicos* (trombocitemia esencial, LMC) hepatopatías, enfermedad renal crónica, ingesta de antiagregantes (aspirina, clopidogrel, dipiridamol), escorbuto, presencia de macromoléculas en sangre (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, administración de dextranos).

## Trombocitosis

Es el aumento de la concentración de plaquetas en la sangre periférica por encima de  $450 \times 10^9/L$  y se debe a dos mecanismos

fisiopatológicos, la redistribución desde un *pool* marginal hacia la circulación y el aumento en la producción (trombopoyesis). A su vez, la trombocitosis puede catalogarse, según su duración, en transitoria (horas) o crónica (semanas o años). Las trombocitosis transitorias se producen por un mecanismo de redistribución, por ej., la trombocitosis posterior a la administración de adrenalina, después de actividades físicas intensas y la crónica posterior a esplenectomía o estados de asplenia funcional (drepanocitosis). Cuando existe un aumento en la producción de plaquetas, el mecanismo fisiopatológico es el aumento de la trombopoyesis en respuesta a un estímulo; por lo general es un factor de crecimiento hematopoyético y se denomina *trombocitosis secundaria o reactiva*, y cuando es debido a un trastorno intrínseco de la célula hematopoyética que no responde a los mecanismos normales que controlan la megacariocitopoyesis se denomina *trombocitosis primaria*, en la cual un clon neoplásico de los progenitores megacariocíticos es el responsable de la producción exagerada de plaquetas. Las causas más frecuentes de trombocitosis son:

*Trombocitosis primaria*: síndromes mieloproliferativos crónicos, síndrome mielodisplásico, trombocitemia esencial.

*Trombocitosis secundaria*: infecciones agudas o crónicas, procesos inflamatorios, neoplasias, ferropenia, sangrados agudos.

Para el estudio de cada una de las patologías ya mencionadas, aparte de la anamnesis y exploración clínica existen análisis de laboratorio que exploran la hemostasia primaria (plaquetas), los cuales se solicitan según la orientación de un trastorno cuantitativo o cualitativo como conteo de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de agregación plaquetaria.

## REFERENCIAS

- ANGELERI A, ARIAGNO J, SARDI M, CARBIA C, PALAORO L, ROCHER A. Comparación del recuento celular entre un método manual y un contador automatizado en líquidos sanguíneos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2017; 51 (1): 37-44.
- ALONSO M. Índices reticulocitarios: Fracción inmadura de reticulocitos (FIR). Contenido de hemoglobina de

reticulocitos (CHR). Soc Argentina de Hematología, Hematología. 2013; 17 (1): 67-69.

BENTO C, PERCY MJ, GARDIE B, *et al.* Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. Hum Mutat. 2014;35 (1):15-26.

BAIN BJ, LEWIS SM, BATES I. Basic haematological techniques In: Lewis SM, Bain BJ and Bates I, Dacie and Lewis practical haematology, 5th edition, Churchill Livingstone; Philadelphia, PA, USA. 2006. pp. 26- 57.

BOURNER G, DE LASALLE B, GEORGE T, TABE Y, BAUM H, CULP N. ICSH guidelines for the verification and performance of automated cell counters for body fluids. Int J Lab Hem. 2014; 36: 598-612.

BLOOD WORK. Howell-Jolly bodies in patients with chronic GVHD. Blood. 2009; 113 (10): 2125 -2131.

BLOOD WORK. Progressive liver disease. Spurs cell anemia. Blood. 2009; 13(1): 5 -10.

CAMPS C, PETOUSI N, BENTO B, CARIO H, COPLEY R, FRANCES McMULLIN F, VAN WIJK R *et al.* Gene panel sequencing improves the diagnostic work-up of patients with idiopathic erythrocytosis and identifies new mutations. Haematologica. 2016; 101(11):1306-1318.

CAZZOLA M. Molecular basic of Thrombocytosis. Haematology. 2008; 93: 646-648.

CILA J.I J.D, ANDERSON A-E. . Regulatory T cells Autoimmunity. Currents opinion in Hematology. 2009; 16 (4): 274-2.

CLÍNICA RUIZ. Boletín de los Laboratorios Clínicos de Puebla. 2013; 30 (8): 11.

CLÍNICA RUIZ. Boletín de los Laboratorios Clínicos de Puebla. 2014; 32 (12): 47.

DALE D.C, LAURENCE B. The phagocytes neutrophils and monocytes. Blood. 2008; 112: 935-945.

- FLEMING C, RUSSCHER H, LINDEMANS J, JONGE R. Clinical relevance and contemporary methods for counting blood cells in body fluids suspected of inflammatory disease. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53 (11): 1689–706.
- GUEVARA N., Nuevos parámetros del hemograma: Más allá del diagnóstico, *Medicina & laboratorio*. 2013; 19: 9-10.
- GEDDIS GUEVARA A.E. The regulation of proplatelet production. *Haematologica*. 2009; 94: 756-759.
- GUASGUE J.E BENNET, J.M BAIN B, VALLESPI T. *et al*. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica*. 2009; 94: 994-947.
- HERNÁNDEZ-REYES L. Avances y aplicación clínica de la citometría hemática automatizada. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [online]*. 2013; 29: 24-39.
- LEMUS-VARELA, MARÍA L, GOLOMBEK SERGIO G, SOLA AUGUSTO. Manual práctico para la toma de decisiones en hematología neonatal. 1ª ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas, 2011.
- MANASCERO AR. Reporte gráfico del cuadro hemático. 1ª ed. Santa Fe de Bogotá. Ceja. 2000.
- MOIX NP. Trombocitopenias. 1ª ed. Madrid, España, Mosby/Doyma libros. 1995.
- RATAJCZAK M.Z. Megakaryocyte derived microvesicles, please stand up! *Blood*. 2009; 113: 981-982.
- RODAK B, FRITSMA G, KEOHANE E. Hematología Fundamentos y aplicaciones clínicas, 4ª edición, México, Editorial Médica Panamericana, 2014.
- ROY C. Anemia of inflammation. *ASH Education Book*. 2010; 1: 276-280.
- ROCHER A, GUERRA F, ROFRANO J, ANGELERIA, MENDELUK G, PALAORO L. Sensitivity and specificity of cytodagnosis of

- body fluids in a laboratory of urgencies. *Biotech Histochem.* 2011; 86 (5): 326-32.
- SARKAR S, ROSENKRANTZ TS. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2008; 13: 248-255.
- SZYLD E, AGUILAR AM. Policitemia e hiperviscosidad. En *Hematología Neonatal.* H Donato, MC Rapetti, eds. Fundasap, 2007. pp. 177-194.
- TANG H, CHEN S, WANG H *et al.* Receptors and the regulation of erythropoiesis in mice. *Haematologica.* 2009; 94:326-334.
- TURGEON ML. *Hematología Clínica. Teoría y procedimientos.* 1ª ed. México, editorial El Manual Moderno. 2006.
- TORRES M. Cell blood count clinical interpretation. *Rev Med Clin Condes.* 2015; 26(6): 713-725].
- TORRENS MP. Cell blood count clinical interpretation. *Revista Médica Clínica los Condes.* 2015; 26 (6): 6: 713-725.
- TUCKER W, LeBien and Tedder T.F. B lymphocytes how they develop and function. *Blood.* 2008; 112: 1570-1580.
- SALTO A, FONTANA S., MARQUESONI E, CAVALE M.F., Valoración de ÍNDICES PLAQUETARIOS EN TROMBOCITOPENIAS. *Acta bioquim clín Latinoam.* 2012; 46(1):23-30.
- YANG D, ZHOU Y, CHEN B. Performance evaluation and result comparison of the automated hematology analyzers Abbott CD 3700, Sysmex XE 2100 and Coulter LH 750 for cell counts in serous fluids. *Clin Chim Acta.* 2013; 419: 113-8.
- VIVES CORRONS J. Métodos para el recuento, automatizado de células sanguíneas en: Vives Corrons J, Aguilar J. *Manual de Técnicas de laboratorio en Hematología,* 4ª edición, Barcelona, Editorial Masson, 2014: 149-152.

## CITOMETRÍA HEMÁTICA AUTOMATIZADA

Esta década es reconocida por su gran auge tecnológico, particularmente en el área de la hematología, en la que se aprecia una gran cantidad de equipos cada día más sofisticados, de mayor exactitud en los resultados y de menor riesgo profesional biológico por su diseño en bioseguridad. La correcta interpretación de una hematología automatizada orienta hacia cualquier enfermedad hematológica porque suministra una información detallada de las tres series hematopoyéticas (roja, blanca y plaquetaria). La citometría hemática es una herramienta invaluable en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedades hematológicas, obviamente correlacionada con la evaluación clínica. Una vez analizada la citometría se solicitan los estudios especializados o, en última instancia, se refiere al paciente al hematólogo para corroborar las diversas impresiones diagnósticas del médico general.

### Equipos automatizados

Existen dos tipos de equipos automatizados según su funcionamiento, uno por impedancia y otro por dispersión de luz (óptico o láser). Estos equipos suministran dos tipos de resultados un *informe numérico* y otro *gráfico o histograma* (es recomendable tener valores de referencia propios para cada población en estudio (cuadros 1 y 2).

En el histograma se utilizan gráficas de frecuencias de volúmenes celulares representados en el eje X, graficado contra un número relativo representado en el eje Y. Por ser relativo no tiene un equivalente numérico real. El eje X se expresa en fentolitros (fl). En condiciones normales, en el informe se observan curvas cóncavas o cóncavas, que en su mayoría son modales, con excepción de las plaquetas.

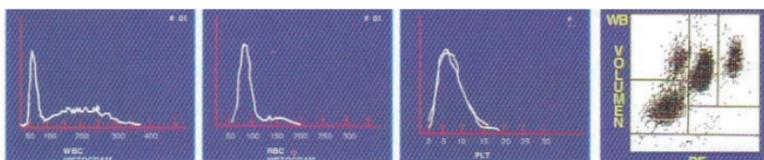
## Reporte numérico

CUADRO N° 1. Reporte numérico.

<b>WBC</b>	7.1	<b>RBC</b>	5.43	<b>Plt</b>	292
<b>LY%</b>	35.4	<b>Hgb</b>	15.4	<b>MPV</b>	8.8
<b>MO%</b>	3.7	<b>Hct</b>	45.3	<b>Pct</b>	0.256
<b>GR%</b>	60.9	<b>MCV</b>	83.4	<b>PDW</b>	15
<b>LY#</b>	2.5	<b>MCH</b>	28.3		
<b>MO#</b>	0.3	<b>MCHC</b>	33.9		
<b>GR#</b>	4.3	<b>RDW</b>	13		

## Reporte gráfico

CUADRO N° 2. Reporte gráfico (histograma)



**Equipos automatizados por impedancia.** El principio de impedancia en el conteo de células sanguíneas se basa en el aumento de la resistencia producida cuando una célula sanguínea de baja conductividad pasa a través de un campo eléctrico. El número de intermitencias indica la cifra de células sanguíneas y la amplitud de cada intermitencia es proporcional al volumen de la célula. Los ejemplos de instrumentos con este principio son el *contador Coulter*, los instrumentos *TOA Sysmex* y los instrumentos *Abbot Cell-Dyn*.

**Equipos automatizados por dispersión óptica.** El principio de la dispersión óptica de la luz en el conteo de células sanguíneas se basa en las mediciones de la dispersión de la luz obtenidas por las células sanguíneas que pasan a través de un haz de luz (óptico o láser). Estas células crean una dispersión hacia delante y lateral, las cuales son captadas por fotodetectores. El grado de dispersión hacia delante mide el tamaño celular, mientras que el lateral evalúa la granularidad de la célula. Un ejemplo de instrumento que analiza este principio es el *Technicon H System*.

Para lograr una correcta interpretación del cuadro hemático es necesario recordar la definición de cada uno de los parámetros utilizados en las tres series (roja, blanca y plaquetaria) (Fig. N° 1).

## Serie roja

*Hemoglobina.* Se mide en gramos por decilitro (g/dl) y representa la cantidad de esta proteína por unidad de volumen (VN= Hombre  $16 \pm 2$  g/dl; Mujer=  $14 \pm 2$  g/dl). Este parámetro es el único que se emplea para definir si hay o no anemia, es decir, si la cifra de hemoglobina es inferior al valor normal se puede asegurar que existe anemia, y si está por encima se habla de poliglobulia y/o policitemia.

*Hematocrito.* Se mide en porcentaje (%) y representa la proporción de eritrocitos en el total de la sangre (VN= Hombre  $47 \pm 6\%$ , Mujer=  $40 \pm 6\%$ ). Este parámetro no se mide directamente por los contadores, sino que se calcula a partir de la medición del número de eritrocitos y del volumen corpuscular medio.

*Número de glóbulos rojos.* Se mide en millones por  $\mu\text{l}$  (VN= Hombre 4.5 a 6.2 millones  $\times 10^6 \text{ mm}^3$ , Mujer= 4 a 5.5 millones  $\times 10^6 \text{ mm}^3$ ). El uso actual de los contadores permite calcular con gran exactitud este parámetro eritrocítico. Cuando no se cuenta con un equipo automatizado es preferible no mencionar este dato debido al gran margen de error con los métodos manuales.

*Volumen corpuscular medio (VCM).* Se mide en fentolitros (fl) o micras cúbicas. VN= 83-97fl. Este índice eritrocítico es de gran valor para diferenciar las anemias normocíticas, macrocíticas o microcíticas.

*Hemoglobina corpuscular media (HCM).* Se expresa en picogramos (pg) y representa la cantidad promedio de hemoglobina en cada eritrocito (VN= 27-32 pg). Los contadores determinan este índice dividiendo la hemoglobina entre el número de eritrocitos y multiplicando el cociente por 10.

*Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC).* Se determina al dividir la hemoglobina entre el hematocrito y multiplicarlo por 100 VN= 32-36 g/dl. Es de gran utilidad para orientar el diagnóstico de las anemias (hipocrómicas y normocrómicas)

*Amplitud de distribución de los eritrocitos* (RDW o ADE). Es un índice que consiste en el coeficiente de distribución del volumen de los eritrocitos, y se utiliza en los contadores automatizados para identificar anisocitosis (VN= 11.5 y 13.5; expresado en porcentaje). Se determina de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Desviación estándar} \times 100}{\text{VCM}}$$

*Reticulocitos*. El recuento automatizado de reticulocitos fue el último de los procedimientos manuales de conteo celular en utilizarse y, por ende, un adelanto importante en los analizadores hemáticos (VN= 0.5 a 1.5%. Valores absolutos de 35.000 a 75.000 mm<sup>3</sup>).

Al aumentar el número de eritrocitos contados aumenta la precisión, ya que pueden contar hasta 32.000 eritrocitos, comparados con las 1.000 células del procedimiento manual habitual. Los analizadores que ofrecen este procedimiento son el *Coulter EPICS*, el *Sysmex R-3500* y el *CELL-DYN 3500R*.

*Fracción de reticulocitos inmaduro* (IRF). Resulta de la suma de las radiaciones de fluorescencia media y alta indica la proporción de reticulocitos inmaduros con respecto al total, en una muestra dada.

## Serie blanca

*Número de glóbulos blancos*. Se mide en miles de millones por litro (10<sup>9</sup>/L). Es un parámetro de gran exactitud. VN= 4.500 a 10.000 mm<sup>3</sup>.

*Recuento diferencial de glóbulos blancos*. Es de gran valor en la interpretación de la citometría hemática. Determina neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos. Este parámetro debe acompañarse del conteo manual en un frotis de sangre periférica, ya que solamente los equipos automatizados determinan cinco clases de leucocitos.

## Serie plaquetaria

*Número de plaquetas* (PLT). Las cifras de referencia se hallan entre 140 y 450 x 10<sup>9</sup>/L; es un valor que se debe interpretar con precaución por la gran cantidad de pseudotrombocitopenias que se

reportan, por lo que es necesario hacer la toma de la muestra con reactivos y diluciones adecuadas para evitar errores. Si se evidencian bajos o altos conteos es recomendable corroborar con un estudio manual y su observación en un frotis de sangre periférica.

*Volumen plaquetario medio (VPM).* Los valores normales varían entre 8 y 12 fl. El volumen plaquetario medio es inversamente proporcional a la cuenta de plaquetas.

*Plaquetócrito (PCT).* El valor depende del equipo utilizado; si es por impedancia varía entre 0.155 y 0.406 y, si es por dispersión óptica entre 0.100 y 0.280. Se obtiene al multiplicar el VPM por el número de plaquetas y se expresa en porcentaje (%). Constituye un parámetro teóricamente muy importante, ya que representa la masa plaquetaria total, aunque en la práctica es difícil de estandarizar debido a que es influenciado por factores técnicos, en especial por los anticoagulantes.

*Amplitud de la distribución del volumen plaquetario medio (PDW).* El valor depende del equipo utilizado. Si es por impedancia varía entre 15.6-18.4 y equivale a la desviación estándar geométrica de los volúmenes plaquetarios, y si es por dispersión óptica varía entre 39.2 -53.0 y equivale al cociente de variación simple, por lo cual sus márgenes de normalidad tienen magnitudes muy diferentes.

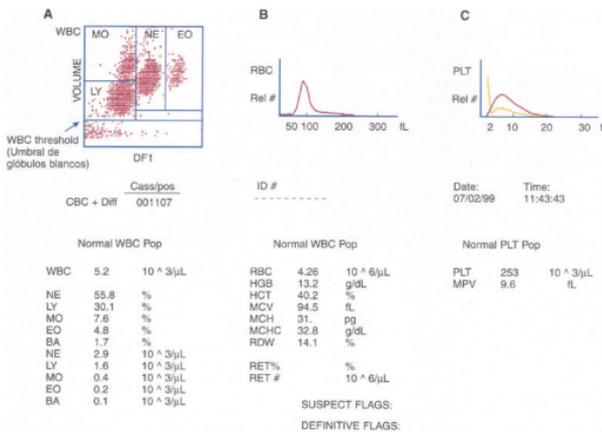


FIGURA N° 1. Reporte gráfico y numérico con los parámetros de la serie roja (B), blanca (A) y plaquetaria (C) (Coulter STKS)

**Interpretación general del cuadro hemático.** A continuación se proporciona una serie de reportes numéricos de diversos pacientes con alteraciones en los parámetros ya mencionados para

entender así la utilidad práctica de la citometría automatizada, y cuya interpretación precisa en ocasiones de las tres series para llegar al diagnóstico definitivo, obviamente en relación con los hallazgos encontrados en la anamnesis y exploración física del paciente.

### Serie roja

Al agrupar los parámetros anteriormente señalados se puede deducir fácilmente si un paciente cursa con anemia, poliglobulia o policitemia, el tipo de anemia normocítica, microcítica, macrocítica, hipocrómica o normocrómica; de igual manera nos corrobora si existe anisocitosis. A continuación se detallan algunos ejemplos de correlación de reportes numéricos con una breve descripción clínica.

CUADRO N° 3. Reporte numérico de una mujer de 34 años de edad con metrorragia

WBC	4.8	RBC	2.14	Plt	826
LY%	15.9	Hgb	3.3	VPM	8.0
MO%	0.7	Hct	11.5	Pct	.659
GR%	83.4	MCV	53.7	PDW	18.6
LY#	0.8	MCH	15.4		
MO#	.....	MCHC	28.7		
GR#	4	RDW	24.2		

*Interpretación.* Se trata de una paciente de la cuarta década de la vida con sangrado genital importante, cuyo reporte hematológico numérico presenta anemia severa microcítica hipocrómica (MCV y MHCM disminuidos) con anisocitosis globular (RDW aumentado) y trombocitosis reactiva (plaquetas altas con VPM normal). Serie blanca sin alteraciones aparentes. El diagnóstico presuntivo es anemia ferropriva por pérdida crónica de sangre (cuadro N° 3).

CUADRO N° 4. Reporte numérico de una mujer de 42 años de edad con anemia y discreto tinte ictérico

WBC	7.1	RBC	2.6	Plt	267
LY%	15.0	Hgb	9.4	VPM	7.9
MO%	4.5	Hct	29.0	Pct	.211
GR%	80.5	MCV	111.8	PDW	17.1
LY#	1.1	MCH	36.4		
MO#	0.3	MCHC	32.5		
GR#	5.7	RDW	28.7		

*Interpretación.* Se trata de una paciente de la cuarta década de la vida, en cuyo reporte hematológico numérico se aprecia anemia

leve (Hgb, Hct y RBC disminuidos) macrocítica normocrómica (VCM aumentado y MHCM normal) y con anisocitosis globular (RDW elevado). Serie blanca y plaquetaria normal. El diagnóstico anemia macrocítica (redonda u oval) de posible etiología carencial (cuadro N° 4).

*Comentario.* En los casos anteriores, para orientar el diagnóstico se debe complementar el estudio con los respectivos conteos de reticulocitos (ya disponible en algunos contadores automatizados), metabolismo del hierro, niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. Es indudable la necesidad de una interconsulta con hematología para definir su etiología y la aplicación del respectivo tratamiento.

### Serie blanca

Al agrupar los dos parámetros ya mencionados podemos señalar la existencia de leucocitosis (neutrofilia, eosinofilia, monocitosis, basofilia o linfocitosis), leucopenia e inclusive agranulocitosis. Es importante mencionar que este estudio siempre debe corroborarse con un frotis de sangre periférica. La cifra absoluta de glóbulos blancos se calcula multiplicando el número de glóbulos blancos por el porcentaje del tipo de leucocitos y se divide entre 100.

CUADRO N° 5. Reporte numérico de un paciente masculino de 61 años de edad con esplenomegalia

WBC	92.1	RBC	4.52	Plt	91
LY%	10.6	Hgb	9	VPM	11.5
MO%	4.1	Hct	27	Pct	0.105
GR%	85.3	MCV	83.3	PDW	15.4
LY#	9.8	MCH	28.6		
MO#	3.8	MCHC	34.6		
GR#	78.6	RDW	16.5		

*Interpretación.* Se trata de un paciente masculino de la séptima década de la vida, en cuyo reporte numérico hematológico se aprecia leucocitosis balanceada (neutrofilia, linfocitosis y monocitosis), anemia normocítica normocrómica (MCV y MHCM normales) con anisocitosis globular (RDW aumentado) y trombocitopenia por disminución en su producción o desplazamiento (PLT bajas y VPM disminuido), es decir, es un paciente con leucocitosis balanceada, anemia y trombocitopenia (bicitopenia). Diagnóstico: síndrome mieloproliferativo crónico vs agudo (cuadro N° 5).

*Comentario.* El caso anterior ilustra una leucocitosis balanceada (todos los granulocitos y linfocitos están aumentados neutrofilia, linfocitosis y monocitosis), pero además están involucradas las dos series restantes (anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia); datos que reducen y facilitan el diagnóstico diferencial. En estos casos se debe solicitar al bioanalista un frotis de sangre periférica, un conteo manual plaquetario y el recuento diferencial para corroborar si existe o no leucocitosis balanceada, desviación a la izquierda y/o células inmaduras, que apoyen el diagnóstico planteado en el contexto clínico del paciente. Estos hallazgos permiten hacer una orientación clínica del paciente y su referencia a la consulta especializada.

Cuadro N° 6. Reporte numérico de un paciente masculino de 41 años de edad con fiebre y leucocitosis

WBC	16.2	RBC	5.25	Plt	149
LY%	7.5	Hgb	15.8	VPM	7.7
MO%	0.8	Hct	43.8	Pct	.114
GR%	91.7	MCV	83.4	PDW	16.2
LY#	1.2	MCH	30.1		
MO#	0.1	MCHC	36.1		
GR#	14.9	RDW	13.1		

*Interpretación.* Se trata de paciente masculino de la quinta década de la vida, en cuyo reporte numérico hematológico se aprecia leucocitosis (WBC elevado) con neutrofilia (GR% aumentado) y las dos series restantes normales (cuadro N° 6).

*Comentario.* El caso ilustra un paciente con leucocitosis y neutrofilia, por lo cual se solicita al bioanalista un recuento diferencial manual y la observación de un frotis de sangre periférica para buscar la existencia de inclusiones citoplasmáticas (granulaciones tóxicas, vacuolas, cuerpos de Döhle) y el grado de diferenciación mielóide (desviación a la izquierda). La existencia de estos hallazgos orienta a que la leucocitosis sea de etiología infecciosa bacteriana.

## Serie plaquetaria

Para la interpretación de esta serie se dispone de dos parámetros automatizados, el número de plaquetas con histograma de distribución de los volúmenes plaquetarios y el manual de la morfología plaquetaria. En condiciones fisiológicas existe una correlación inversa, no lineal, entre el número de plaquetas y el VPM, cuya

representación gráfica en un sistema de coordenadas que recibe el nombre de *nomograma de Bessman*. Al tomar en cuenta el VPM y el número de plaquetas (PLT) es posible crear cinco categorías de trastornos plaquetarios.

1. PLT disminuidas con VPM aumentado, trombocitopenia autoinmune, síndrome de Bernard-Soulier y toxemia gravídica.
2. PLT disminuidas con VPM disminuido, hipoplasia medular, anemia megaloblástica, quimioterapia, hiperesplenismo, síndrome de Wiskot-Aldrich e infiltración medular.
3. PLT normal con VPM aumentado, talasemias, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico.
4. PLT aumentadas con VPM normal trombocitosis reactiva.
5. PLT aumentadas con VPM aumentado, síndrome mieloproliferativo crónico, esplenectomía.

El aumento, disminución o normalidad del VPM no es absoluto, sino que está en relación con la cifra de plaquetas que presenta el paciente.

CUADRO N° 7. Reporte numérico de paciente masculino de 62 años de edad con trombocitopenia y hepatoesplenomegalia

WBC	.....	RBC	4.83	Plt	21
LY%	.....	Hgb	14.7	VPM	6.9
MO%	.....	Hct	42.3	Pct	.015
GR%	.....	MCV	87.5	PDW	15.8
LY#	.....	MCH	30.5		
MO#	.....	MCHC	34.9		
GR#	.....	RDW	17.1		

*Interpretación.* Se trata de paciente masculino de la séptima década de la vida, en cuyo reporte numérico hematológico no se evidencian cifras de leucocitos, el hematocrito dentro el rango normal y las plaquetas disminuidas (trombocitopenia severa) con volúmenes plaquetarios disminuidos (MPV, Pct y PDW). Se plantea el diagnóstico de infiltración medular (trombocitopenia, leucocitosis). Este ejemplo expresa un reporte incompleto e inusual (cuadro N° 8).

*Comentario.* Al evidenciar PLT y VPM disminuidos, el enfoque diagnóstico se reduce a aplasia medular, anemia megaloblástica,

estados de postquimioterapia o infiltración medular. Si sumamos los restantes parámetros hematológicos no apreciamos anemia y no existe reporte de los leucocitos, es decir, cuando los equipos automatizados no reportan cifras de glóbulos blancos y el recuento leucocitario diferencial como en este caso, es que existe un número muy elevado de leucocitos que sobrepasa el límite de linealidad del equipo y no emite lectura, por lo general asociado a un trastorno maligno de la MO, por cuya razón se solicita un conteo manual y un frotis de sangre periférica para despejar la duda.

Cuadro N° 8. Reporte numérico de paciente femenino de 64 años de edad con prurito, leucocitosis y trombocitosis

WBC	45.8	RBC	6.85	Plt	674.
LY%	9.5	Hgb	17.5	VPM	10.5
MO%	3.9	Hct	55.6	Pct	.675
GR%	86.6	MCV	81.2	PDW	16.3
LY#	4.4	MCH	25.6		
MO#	1.8	MCHC	31.5		
GR#	39.7	RDW	16.7		

*Interpretación.* Se trata de paciente femenino de la séptima década de la vida, en cuyo reporte numérico hematológico se evidencia trombocitosis (PLT aumentadas con VPM aumentado), leucocitosis y poliglobulia. Diagnóstico: panmielosis medular (cuadro N° 8).

*Comentario.* Cuando se evidencian plaquetas aumentadas con VPM aumentado, el enfoque es hacia la categoría de PLT y VPM aumentados (síndrome mieloproliferativo crónico). En este caso, además del aumento plaquetario se aprecia un aumento paralelo de las otras dos series hematopoyéticas (pancitosis), es decir, las tres series están aumentadas, por lo que el enfoque diagnóstico se reduce a un cuadro de panmielosis medular.

## REFERENCIAS

- BAKKE AC ASCP Tech Sample Hematology 2007; (6): 287-23.
- BESSMAN JD, WILLIAMS LJ, GILMER PR. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 9-293.
- BESSMAN JD Platelets. En Bessman JD. Automated blood counts and differentials. A practice guide. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1986.
- Biomerieux Product Literature, [www.biomerieux-usa.com](http://www.biomerieux-usa.com). 2008.
- GONDER J, MELL LD Everithing you wanted to know about automated instrument selection, but were afraid to ask. *Adv Med Lab Prof* 2002; 14(21):17-20.
- GOOSERS W, HOVE LV, VERWILGHEN RL Monocyte counting discrepancies in results obtained with different automated instrument. *J Clinic Pathol* 1991; 44:224-227
- JAMIESON B. The continued climb of hematology automation, *Adv Admin Lab* 2003; 12(4):56-60.
- La Porta AD *Advance in Hematology Adv Med Lab Prof* 2008; 14 (25):14-16.
- MONASCERO AURA ROSA. Reporte Gráfico del cuadro hemático. 1ª ed. Bogotá, Centro editorial Javeriano, 2000.
- YANG D, ZHOU Y, CHEN B. Performance evaluation and result comparison of the automated hematology analyzers Abbott CD 3700, Sysmex XE 2100 and Coulter LH 750 for cell counts in serous fluids. *Clin Chim Acta*. 2013; 419: 113-8.

## FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA ÓSEA

El examen morfológico tanto de la sangre periférica como de la médula ósea (MO), constituyen un paso elemental *sine qua non* para el diagnóstico de la enfermedad neoplásica hematológica, metastásica, infecciosa o inflamatoria. En la actualidad, los diversos laboratorios clínicos están dotados de una serie de instrumentos de alta tecnología que permiten de un modo automático, el recuento numérico de las células sanguíneas y el diferencial de los leucocitos. La citometría hemática constituye la primera prueba y en algunas ocasiones el baluarte diagnóstico de una neoplasia hematológica. Por eso resulta ineludible en primer lugar saber interpretar el resultado de la citometría hemática, y en segundo lugar la importancia del examen microscópico de la sangre periférica y la MO para un presuntivo diagnóstico. En ocasiones, el desconocimiento de los principios básicos de la automatización y los principios generales del examen morfológico hacen que por su sencillez y “obviedad”, suelen pasar inadvertidos por médicos y estudiantes en formación.

### Examen microscópico de la sangre periférica

Ningún aparato, por más tecnificado que sea, es capaz de reemplazar al “ojo humano” en el examen microscópico de la sangre periférica. Cuando los resultados automatizados sean dudosos o cuando exista sospecha clínica o biológica de una enfermedad importante y no detectada por estos equipos de alta tecnología, es imprescindible el examen del frotis por el hematólogo (Fig. N° 1)

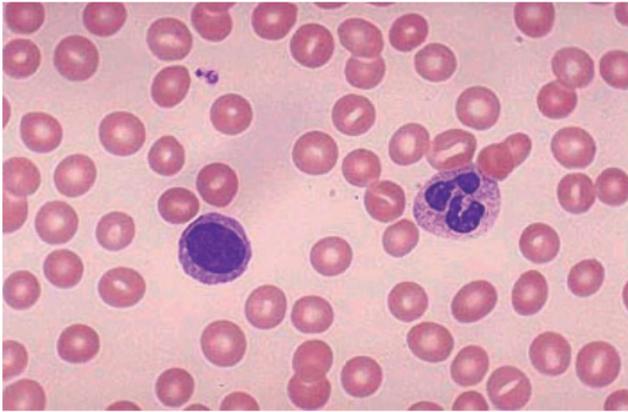


FIGURA N° 1. Frotis de sangre periférica (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**Procedimiento.** El frotis de sangre periférica debe hacerse con una muestra de sangre fresca, capilar o venosa, anticoagulada o no con EDTA. Deben prepararse dentro de las tres horas siguientes a su extracción, estar bien confeccionados en portaobjetos limpios, bien teñidos (Giemsa, Wright) y lavados. Todo lo anterior es necesario para su buena calidad y resultados. Si se requieren tinciones citoquímicas como la *fosfatasa alcalina granulocitaria*, los frotis se deben hacer con sangre sin anticoagulante. Un frotis de sangre periférica de buena calidad debe ser fino (capa monocelular); en él se puede diferenciar una cabeza en el inicio de la extensión, un cuerpo que abarca la mayor parte del portaobjetos y una cola que corresponde a la porción final, muy fina y de aspecto “deshilachado”. Si es excesivamente grueso o tiene zonas de grosor alternantes, no es adecuado para su interpretación, por lo que *un frotis de sangre periférica de mala calidad es un diagnóstico errado* (Fig. N° 2).

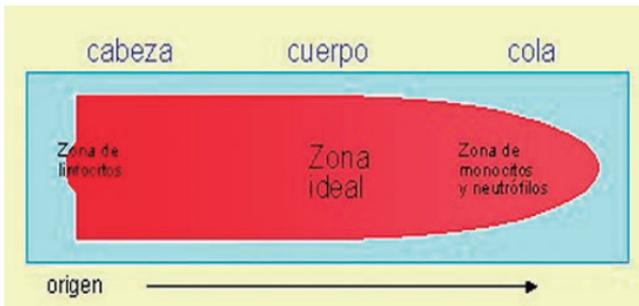


FIGURA N° 2. Zonas del frotis

Para los hematólogos, el estudio de la sangre periférica es análogo a la auscultación para el cardiólogo, al grado de sedación para el anestesiólogo o a la historia clínica para el internista; de ahí la importancia de saber leer e interpretar un frotis de sangre periférica correctamente elaborado y teñido.

**Observación.** En primer lugar hay que hacer una inspección visual de toda la extensión del frotis con pequeño aumento para valorar la calidad de la extensión, ausencia de precipitados, cantidad de leucocitos, existencia de plaquetas agregadas, cúmulos de leucocitos en la cola de la preparación, glóbulos rojos aglutinados (aglutininas frías) que alteran los recuentos (corregible a 37°C), glóbulos rojos apilados (*rouleaux*) por gammapatías monoclonales o policlonales, aglutinación de leucocitos por anticoagulantes o aglutininas (pseudoleucopenias) que pueden corregirse añadiendo a la muestra *hialuronidasa* (2 gotas /ml). Con pequeño aumento también debe elegirse la zona del frotis a estudiar, el cual debe poseer una distribución uniforme de todas las células. La zona de elección para el examen es el límite entre el cuerpo y la cola, que es el punto en donde las células se encuentran bien separadas y esparcidas.

**Análisis de los glóbulos rojos.** Se hace con aumento de 40x. Se hace una observación pormenorizada de los glóbulos rojos, en especial en las neoplasias hematológicas; p. ej., síndromes mieloproliferativos, linfoproliferativos agudos, crónicos o mielodisplásicos. Constituye una herramienta diagnóstica en la clasificación morfológica de las anemias en general. Se debe reportar de la siguiente forma: anisocitosis, poiquilocitosis, cromemia, inclusiones y células inmaduras.

**Análisis de los leucocitos.** Comprende el recuento diferencial y las anormalidades morfológicas. En el *recuento diferencial* se enumera cada tipo de leucocito en cifras porcentuales o relativas; se cuentan 100 células diferenciadas en un frotis de sangre periférica sin importar el grado de madurez y los resultados se reportan en un porcentaje de cada tipo contado. Las células alteradas, picnóticas, degeneradas no identificables deben excluirse, pero si su presencia es abundante se deben tomar en cuenta; por ej., en la leucemia linfoide crónica, las sombras nucleares o de Grumprecht alteran el recuento diferencial. Las *anormalidades morfológicas* de los leucocitos son: células anormales (linfocitos atípicos, blastos), granulaciones tóxicas y vacuolas en los neutrófilos, hipogranularidad,

cuerpos de Döhle, hipo segmentación (pseudo Pelger-Huet), hipersegmentación de los neutrófilos, condensación (*clumping*) de la cromatina, rasgos de displasia e inclusiones (Fig. N° 3).

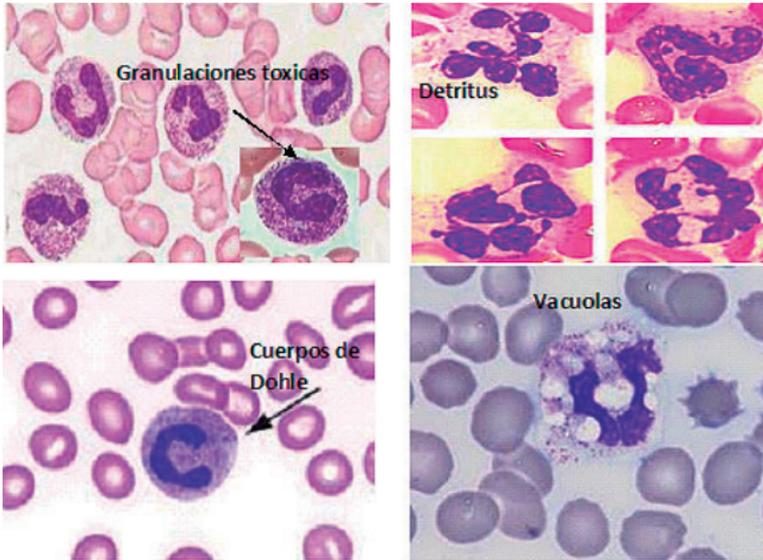


FIGURA N° 3. Anormalidades morfológicas de los leucocitos (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**Análisis de las plaquetas.** Se hace con el objetivo de 40x y de inmersión (100x). Cuando se evalúan morfológicamente hay que tener presente si estas están relacionadas con hemopatías o con alteraciones benignas.

*Relacionadas con hemopatías malignas:* plaquetas gigantes, megatrombocitos, formas anómalas (alteraciones del hialómero y granulómero), precursores plaquetarios (megacariocitos o sus núcleos desnudos, promegacariocitos y megacarioblastos), plaquetas satélites adheridas a los neutrófilos, que pueden dar lugar a pseudotrombocitopenias, plaquetas gigantes que pueden confundirse con una falsa leucocitosis.

*Relacionadas con alteraciones benignas:* plaquetas agregadas que suscitan una pseudotrombocitopenia, anisotrombía plaquetaria (púrpura trombocitopénica inmune, inclusiones (*Ehrlichia*)).

## Examen microscópico de la médula ósea

El examen microscópico de la MO constituye un método directo de diagnóstico de las neoplasias hematológicas, así como de las neoplasias sólidas que infiltran la MO, parasitosis, tesaurismosis o una fiebre de origen desconocido, que en ocasiones plantea un diagnóstico diferencial entre ellas. Además, es útil para el estadiaje y seguimiento de los pacientes sometidos a tratamiento; por ej., síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos agudos y crónicos. Los sitios anatómicos ricos en MO son el esternón y las crestas ilíacas (Fig. N° 4). En los adultos, el lugar de elección para el aspirado medular es el esternón, y para los niños menores de 20 meses es la meseta tibial o las espinas ilíacas anterosuperiores. Cuando el aspirado medular y la biopsia de MO se hacen simultáneamente, el lugar de preferencia son las espinas ilíacas posterosuperiores, no así en pacientes obesos y niños, en los cuales son preferibles las espinas ilíacas anterosuperiores.

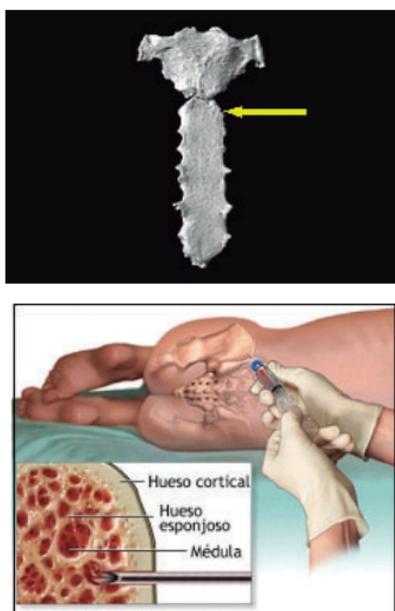


FIGURA N° 4. Sitios anatómicos para el aspirado de médula ósea: esternón (flecha) y espina ilíacas posterosuperior. Adaptado de: Chernecky CC, Berger BJ. Bone marrow aspiration analysis-specimen (biopsy, bone marrow iron stain, iron stain, bone marrow). In: Chernecky CC, Berger BJ, eds. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013. p. 241-244

Para hacer la punción, tanto el aspirado como la biopsia, se debe comenzar con una adecuada asepsia. Después de un anestésico local se infiltra la piel, el tejido celular subcutáneo y el periostio. El aspirado medular produce un dolor inevitable al succionar (significa que está dentro del canal medular), pero es de leve intensidad y corta duración. Con la muestra obtenida se hacen los frotis e improntas; una vez secos se tiñen con cualquier tinción panóptica. Una excesiva cantidad de aspirado origina una mezcla con sangre que diluye la médula; para evitarlo es conveniente hacer un primer aspirado extrayendo 0.5 cc de material para hacer las preparaciones citológicas; luego, pueden recogerse células en suspensión para otros estudios con adecuados anticoagulantes, según el estudio requerido; por ej., EDTA para marcadores inmunológicos, heparina sódica para cultivos celulares, citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Por lo general se hacen 4 extensiones: 1. Frotis de MO para evaluar la morfología y hacer el mielograma 2. Grumos de MO para evidenciar megacariocitos, osteoblastos y osteoclastos 3. Se hace un *Buffy-coat* para evidenciar células tumorales metastásicas, y 4. Se hace una impronta del cilindro de la MO (biopsia). Para hacer la biopsia, el procedimiento es similar pero la infiltración anestésica es mayor; puede efectuarse sin necesidad de una incisión en la piel, con trocares tipo Jamshidi de calibre 8G para adultos y 12 G para niños. En la actualidad es preferible llevar a cabo dichos procedimientos en quirófano, sobre todo en niños, por lo cruento que parece a la vista dicho examen.

**Observación.** El examen del frotis de la MO ha de iniciarse con una adecuada observación que abarque toda la preparación, con pequeño aumento, reposadamente y sin prisa alguna por utilizar el aceite de inmersión. Esta observación *con pequeño aumento es adecuada* para valorar la densidad de las células nucleadas (riqueza medular global), la presencia o ausencia de megacariocitos, la infiltración de células plasmáticas o blastos, la presencia de células extrañas o anormales, la presencia de macrófagos (pigmento, detritus), la proporción entre las líneas hematopoyéticas (blanca y roja) y la estimación del grado de maduración. Finalmente, permite elegir la zona más adecuada para examinar con inmersión la citología y hacer el mielograma, el eritrograma o el plaquetograma. La observación en gran aumento es para valorar detalles citológicos como el tamaño de las células (comparando con los glóbulos rojos o linfocitos), las características de los núcleos (redondos, hendidos, irregulares) y de los nucléolos (tamaño, número), de la cromatina

(gruesa, fina, irregular, regular, perlada), del citoplasma (escaso, amplio, basófilo, claro) y sus respectivos límites, además de la presencia de granulaciones, inclusiones, filamentos o vacuolas y el estado de maduración de los megacariocitos (Fig. N° 5).

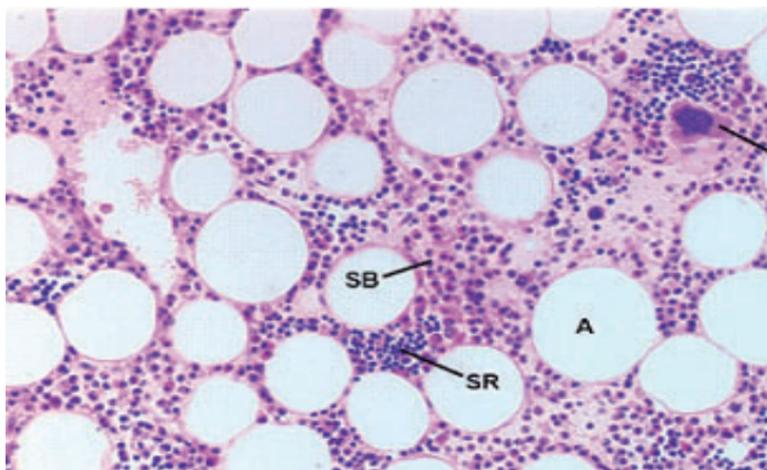


FIGURA N° 5. Panorámica de médula ósea hematopoyética. Serie roja (SR), serie Blanca (SB), megacariocito (Me), adipocito (A) (Cortesía de la Unidad de Hematología IHULA. Mérida. Venezuela)

El recuento diferencial de la MO (mielograma) se lleva a cabo identificando y contando 200 a 500 células consecutivas. Recordemos que existen variaciones fisiológicas, cuantitativas y proporcionales desde el nacimiento a la edad adulta. En el recién nacido y neonato, la MO tiene una hiperplasia de la eritropoyesis (45% de la celularidad total) que se convierte en una eritroblastopenia (8-12%) en la segunda semana para normalizarse hasta el tercer mes de vida. Por otra parte, en los niños menores de 6 meses existe una linfocitosis que alcanza el 30% de la celularidad total. En el adulto, la proporción entre las distintas series hematopoyéticas y sus estadios de maduración es variable. En la impronta de la MO existe un predominio de las formas inmaduras (mielograma desviado a la izquierda); por el contrario, en el frotis de la MO predominan las maduras, lo importante es que el observador valore las circunstancias de su procedimiento en el contexto del paciente.

El examen del aspirado (frotis) de la MO también comprende una primera observación *con un objetivo de pequeño aumento* para valorar el tamaño del cilindro medular y su calidad. Un cilindro

adecuado debe medir 1 cm para que contenga al menos 5-6 espacios intratrabeculares. Carecen de calidad cilindros fracturados o hemorrágicos, vacíos, dilacerados o con falsa fibrosis por compresión. Hay que estimar la proporción entre el componente óseo, el tejido hematopoyético y el tejido graso para expresarlo en porcentaje. En sujetos con una edad superior a los 20 años se considera hipocelular si el tejido hematopoyético es inferior al 20%; normocelular si contiene entre 20-80% e hipercelular si excede del 80%. Observar también las trabéculas óseas, la cortical y, en sujetos jóvenes, el cartílago, así como la relación entre osteoblastos y osteoclastos.

La observación con *mayor aumento (inmersión)*, al igual que en el frotis de sangre periférica, sirve para valorar detalles citológicos. Aspecto y estructura de la MO: homogénea, heterogénea, vascularización, sinusoides y la eventual presencia de edema. Series hematopoyéticas: los megacariocitos son de fácil observación por su gran tamaño, citoplasma amplio y nucléolos lobulados. Su disposición puede ser variable: aislados, en grupos. Los eritroblastos aparecen en grupos de células pequeñas de núcleo teñido y escaso citoplasma. Los leucocitos son más polimorfos; variados en tamaño y aspecto según los estadios de maduración; los metamielocitos y segmentados son bien identificables. Especial atención hay que prestar a la presencia de formas inmaduras o blásticas, así como su respectiva ubicación (paratrabeculares o centrales). Se confirma e identifica una infiltración (propia o ajena de la MO) por su aspecto monoformo y su disposición en distintos patrones: intersticial, nodular, difuso, central, paratrabecular. Buscar la presencia de granulomas o de metástasis y por último identificar si existe o no fibrosis.

### Indicaciones del estudio de la médula ósea

La principal indicación para hacer un aspirado de la MO es la presencia en la sangre periférica de células anormales o no habituales: blastos, linfocitos anormales o imagen leucoeritroblástica; esto significa en la práctica, la posibilidad de síndromes mieloproliferativos o linfoproliferativos agudos, crónicos o metástasis. También está indicado cuando existen citopenias de dos o tres líneas hematopoyéticas (bicitopenia o pancitopenia) producto de una aplasia medular, mielofibrosis o metástasis, o cuando existe un aumento cuantitativo de las tres líneas celulares (pancitosis), para descartar la presencia de un síndrome mieloproliferativo agudo o crónico.

Frente la presencia de un aumento cuantitativo de una sola línea celular, la actitud varía según las siguientes circunstancias:

1. *Anemia ferropénica y enfermedades inflamatorias crónicas.* No necesitan un estudio de MO, así como tampoco las anemias macrocíticas regenerativas (hemólisis) o las anemias por hemodilución (embarazo). No obstante, está indicado el aspirado de MO en una anemia normocítica normocrómica arregenerativa, ya que su origen puede ser central; p.ej., una leucemia, una anemia microcítica, normo o hipersiderémica como consecuencia de una diseritropoyesis (síndromes mielodisplásicos). En conclusión se puede decir *que son casi todas las "anemias solitarias", a no ser que se trate de una enfermedad crónica demostrada que no necesita un aspirado de la MO y muy pocas o casi ninguna lo requiere.*
2. *Neutropenia.* El aspirado y la biopsia de la MO se pueden evitar cuando existe evidencia de una destrucción periférica de leucocitos, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico o una alteración en su distribución (marginación). Ante la sospecha de una causa central; p.ej., SMD, se requiere mielograma, eritrograma y plaquetograma, entre otros estudios.
3. *Trombocitopenia.* Está indicado para precisar si una trombocitopenia es de origen central (aplasia medular, leucemias) o periférica (púrpura trombocitopénica inmune). No está indicado en LES, mononucleosis infecciosa, hiperesplenismo, CID o transfusiones masivas.
4. *Eritrocitosis.* No está indicada si solo está aumentado el número de eritrocitos o el hematocrito sin alteraciones de las otras series hematopoyéticas.
5. *Leucocitosis.* Una neutrofilia o eosinofilia, si no va acompañada de otras alteraciones del hemograma, no es expresión de una hemopatía maligna. En cambio, una linfocitosis absoluta puede sugerir una infiltración medular (leucemia linfoide crónica). Una monocitosis, si no está relacionada con una infección grave, puede sugerir la fase de recuperación de una aplasia medular. Una agranulocitosis requiere un aspirado de la MO para diagnosticar un SMD o una leucemia mieloide aguda M4 o M5.
6. *Trombocitosis.* Solo está indicada cuando se sospeche de un síndrome mieloproliferativo crónico o una metástasis en la MO.

Aunque el hemograma sea normal, el examen de la MO (aspirado o biopsia) puede estar indicado en otras circunstancias como, por ej., evaluar el estadio de una hemopatía, en particular los síndromes linfoproliferativos crónicos, las neoplasias sólidas (metástasis) y en el diagnóstico de una gammapatía monoclonal.

**Biopsia versus aspirado de la MO.** La principal indicación de la biopsia de MO es la obtención de un aspirado en blanco *dry tap* o solo con sangre *blood tap*. Un *dry tap* puede expresar que la MO esté hipocelular, hipercelular, fibrótica, o bien que el hueso sea impenetrable. Solo la biopsia puede aclarar cuál de estas situaciones es la explicación. La biopsia de MO es imprescindible para el diagnóstico aplasia medular, mielofibrosis, estadiaje de los linfomas, metástasis neoplásicas y, en casos dudosos, de policitemia rubra vera (fase de metaplasia mieloide postpolicitemia). También está indicada para el diagnóstico de neoplasias malignas: trombocitemia esencial, tricoleucemia, enfermedad de Waldenström y mastocitosis sistémica. Es útil en la evaluación pronóstica de leucemia linfoide crónica, leucemia mieloide crónica, policitemia vera y síndrome mielodisplásico. Por lo general no está indicada y, por consiguiente, es innecesaria en las leucemias agudas, excepto en la leucemia mieloide aguda M7 (fibrosis).

## REFERENCIAS

- BAIN BJ, CLARK DM, LAMPERT IA. Bone Pathology. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2006.
- BURTIS CA, ASHWOOD ER, BRUNS. Eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5<sup>th</sup> ed. Saint Louis: Elsevier Saunders Company; 2012.
- CHERNECKY CC, BERGER BJ. Bone marrow aspiration analysis – specimen (biopsy, bone marrow iron stain, iron stain, bone marrow). In: Chernecky CC, Berger BJ, eds. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013. p. 241-244.
- C HOWDHURY F, SAWARD R, ERBER W. Neuroacanthocytosis, Br J Haematol. 2005; 131:285.

- HYUN BH, STEVENSON AJ, HANAU CH. Fundamentals of bone marrow examination. *Hematol/Oncol Clin N Am.* 1994; 8: 651-663. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Roberts M. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*, 2001; 98: 3241-3248.
- MIYOSHI I, SAITO T, IWAHARA Y. Cooper deficiency anaemia, *Br J Haematol.* 2004; 125:106.
- NGUYEN D AND DIAMOND L. *Diagnostic Hematology: a Pattern Approach.* Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000.
- PIVA E , BRUGNARA C, CHIANDETTI L, PLEBANI M. Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48 (10):1369-80.
- RÍOS A, GARCÍA MA. El estudio de sangre periférica y de la médula ósea en el diagnóstico de las hemopatías malignas. *Sangre.* 1996; 41 (4):275-280.
- WOESSNER S. *Técnicas en citología hematológica.* Barcelona: Medici; 1990.
- WOESSNER S, RÍOS A. Aspectos morfológicos de la hematopoyesis. *Enciclopedia Iberoamérica de Hematología.* A López Borrasca (Ed). Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 1992. p. 49-66.
- VAJPAYEE N, GRAHAM SS, BEM S. Basic examination of blood and bone marrow. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 23<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 346-357.

## PANCITOPENIA

El término *pancitopenia* se refiere a la disminución de los tres elementos formes de la sangre: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. No es una entidad específica, sino una tríada de hallazgos que ocurre por diversos procesos patológicos que abarcan desde infecciones leves hasta cuadros potencialmente letales, como la aplasia medular y algunas neoplasias, lo cual obliga a descartar estas patologías graves lo antes posible. Es un problema hematológico frecuente en la práctica clínica y debe sospecharse de él cuando un enfermo se presente con palidez, fiebre y tendencia al sangrado (Fig. N° 1).

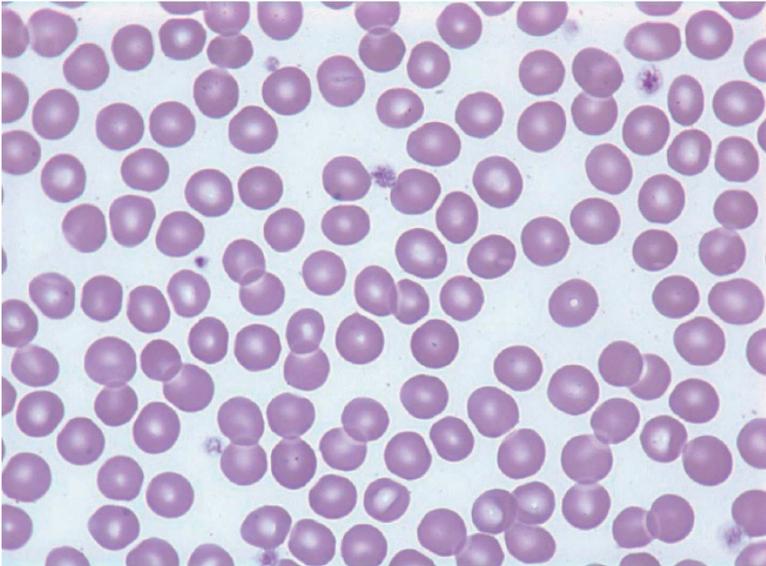


FIGURA N° 1. Pancitopenia (sangre periiférica). Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela

Un estudio de 132 adultos con pancitopenia (sin antecedentes de neoplasias hematológicas, estudio de MO o quimioterapia citotóxica), para determinar la etiología e identificar su relación con los

hallazgos clínicos y de laboratorio, reveló los siguientes resultados (Devitt, KA y col. 2014).

1. *Trastornos hematopoyéticos clonales* (64%): neoplasias mieloides como leucemia mieloide aguda (26%), síndrome mielodisplásico (17%), así como neoplasias linfoides: linfoma no Hodgkin (6%), leucemia de células peludas (5%) y leucemia linfoblástica aguda de células B (4%).
2. *Trastornos hematopoyéticos no clonales* (36%): anemia aplásica (5%), anemia megaloblástica (2%) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (2%).

Los trastornos hematopoyéticos clonales se asociaron con una mayor incidencia de citopenias e imagen leucoeritroblástica que los trastornos no clonales. Casi dos tercios de los pacientes con pancitopenia *de novo* tenían una etiología clonal, siendo las neoplasias mieloides las más comunes, y donde la citometría hemática y los hallazgos del frotis de sangre periférica orientaron hacia la etiología clonal.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la pancitopenia son: 1. Disminución acentuada de la producción de células hematopoyéticas en la MO; por ej., la aplasia medular. 2. Sustitución del tejido normal por uno anormal o neoplásico, por ej., leucemias, cáncer metastásico (por ej., gástrico) y 3. MO normocelular pero ineficaz (hematopoyesis ineficaz), como la anemia megaloblástica. En estos pacientes, el estudio de la MO (aspirado y biopsia) proporciona el diagnóstico pero, en ocasiones, esta puede estar normocelular e inclusive hiper celular y no contener células anormales; lo cual implica más un compromiso funcional que morfológico, tal como ocurre en la hematopoyesis ineficaz, la formación de células defectuosas que son removidas rápidamente de la circulación, el secuestro o destrucción de células por anticuerpos o el atrapamiento de las células normales por el sistema mononuclear fagocítico hipertrofiado e hiperactivo.

Los estudios cinéticos de los glóbulos rojos han demostrado en algunos pacientes una eritropoyesis activa pero ineficaz, y es probable que este mecanismo se aplique a los leucocitos y plaquetas. No obstante, como la mayoría de los centros asistenciales no disponen de métodos para estudiar la cinética celular, si un paciente tiene una pancitopenia con una MO normocelular, se infiere que existe una hematopoyesis ineficaz.

La pancitopenia se clasifica según su sitio de producción, su origen, su grado de severidad y otras.

1. *Sitio de producción.* Esta pancitopenia pueden ser: *central* (por disminución de las células hematopoyéticas en la MO, como en la aplasia medular) o *periférica* (por descenso periférico de los elementos formes de la sangre con MO normal o anormal), y pueden ser autoinmunes (por destrucción) como en el LES, o por hiperesplenismo (por secuestro).
2. *Según su origen.* Pueden ser *congénitas o constitucionales*: enfermedades hereditarias debidas a mutaciones que interfieren en la hematopoyesis y causan fallo medular; por ej., la anemia de Fanconi y el síndrome de Schwachmann-Diamond, o *adquiridas*, como la aplasia medular.
3. *Grado de severidad.* Pueden ser *leves*: hematocrito > de 26 Vol%, leucocitos > de  $2.5 \times 10^9/L$  y plaquetas > de  $75 \times 10^9/L$ ; *severas*: hematocrito < 20 Vol%, leucocitos <  $1.5 \times 10^9/L$  y plaquetas <  $45 \times 10^9/L$  y *moderadas*, no cumplen cabalmente los criterios de leve ni severa.
4. *Otra clasificación.* Las divide en *esperables*, como los pacientes que reciben quimioterapia citotóxica, y los *no esperables*, en quienes no presentan este antecedente.

***Pancitopenia central.*** *Aplasia medular*: fármacos y tóxicos, radiaciones, hemoglobinuria paroxística nocturna, virus (*Parvovirus B<sub>19</sub>*, citomegalovirus, virus de *Epstein Barr*, HIV, dengue, hepatitis B y C). *Inmunes*: lupus eritematoso sistémico, enfermedad injerto contra huésped y fascitis eosinofílica.

***Pancitopenia periférica.*** *Por secuestro* (hiperesplenismo): hipertensión portal, infiltración neoplásica e infecciones. *Por destrucción*: síndrome de Evans, hipertiroidismo, lupus eritematoso sistémico y síndrome hemofagocítico.

***Mieloptosis.*** *Neoplasias hematológicas*: síndromes mieloproliferativos agudos y crónicos, síndromes linfoproliferativos agudos y crónicos, discrasias de células plasmáticas. *Metástasis de tumores sólidos* (pulmón, glándula mamaria, estómago). *Infecciones*: tuberculosis, brucelosis, fiebre tifoidea, histoplasmosis, leishmaniasis, paludismo, toxoplasmosis. *Otras*: sarcoidosis o metabólicas.

***Hematopoyesis ineficaz:*** anemia megaloblástica, síndrome mielodisplásico, hipocupremia.

***Pancitopenia constitucional.*** La *anemia de Fanconi* es un trastorno de la reparación del ADN con hipersensibilidad al estrés oxidativo celular que se transmite de forma autosómica recesiva. El paciente presenta pancitopenia asociada a anomalías físicas (facies típica, pigmentación cutánea, talla baja y alteraciones óseas en las extremidades superiores); sin embargo, la presentación clínica es muy heterogénea. La *disqueratosis congénita* se caracteriza por la tríada de pigmentación cutánea reticular, leucoplasia mucosa y distrofia ungueal; el *síndrome de Schwachmann-Diamond* incluye disfunción pancreática exocrina, talla corta y anomalías esqueléticas, y la *trombocitopenia amegacariocítica* se manifiesta como trombocitopenia aislada en el primer año de vida y progresión a una aplasia medular a los pocos años.

La clasificación de la pancitopenia central o periférica, en la práctica clínica nunca es tan exacta; por ej., las patologías que infiltran la MO también pueden infiltrar el bazo. Por lo tanto, aquellas entidades descritas como “mieloptisis” también podrían incluirse dentro del “hiperesplenismo”, de ahí la importancia de tomar en cuenta estas clasificaciones para llegar a un adecuado diagnóstico diferencial en el protocolo de estudio de un paciente con pancitopenia.

## Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico inicial de los pacientes con pancitopenia es variable; a menudo, el comienzo es insidioso y sus manifestaciones dependen de la severidad de la anemia, la leucopenia o la trombocitopenia. La anemia puede cursar con síntomas de debilidad, fatiga, intolerancia al ejercicio, disnea y en pacientes geriátricos con angina de pecho. La leucopenia, principalmente la neutropenia, presenta una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en especial en la cavidad oral, la mucosa anorrectal, las vías urinarias y el tracto respiratorio. La trombocitopenia puede manifestarse semiológicamente como un síndrome purpúrico y es grave cuando hay sangrado del SNC. Los demás hallazgos clínicos y de laboratorio reflejan la enfermedad de base y por lo general sirven para determinar rápidamente el diagnóstico diferencial. Es tan así que la presencia de esplenomegalia orienta a una leucemia, mielofibrosis o esplenomegalia congestiva, las adenomegalias a la posibilidad

de leucemia, linfoma o enfermedades del tejido conectivo, y la ausencia de adenomegalias, esplenomegalia, hepatomegalia y manifestaciones de anemia megaloblástica es sugestiva de una aplasia medular, hemoglobinuria paroxística nocturna o síndrome mielodisplásico. Si cursa con dolores óseos (esqueleto axial) e insuficiencia renal, orienta a un mieloma múltiple.

### Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de un paciente con pancitopenia amerita una historia clínica minuciosa, exploración física y laboratorio. Es necesario el estudio hemoperiférico, aspirado y biopsia de la MO (tinciones específicas, inmunofenotipo, inmunohistoquímico, citogenético y molecular), pruebas bioquímicas, niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, así como estudios imagenológicos.

**Clínico.** En la historia clínica se debe prestar atención a los hábitos, uso de tóxicos, la exposición a fármacos, el estado nutricional y los antecedentes personales y familiares del individuo. Los pacientes presentan palidez cutánea mucosa, fiebre y síndrome purpúrico, fiel reflejo del compromiso de las tres series hematopoyéticas (anemia, leucopenia y trombocitopenia).

**Laboratorio.** El frotis de sangre periférica tiene un papel fundamental en el estudio del paciente con pancitopenia. La existencia de linfocitosis tiene alta sensibilidad y baja especificidad para el diagnóstico de aplasia medular. La anisopoiquilocitosis moderada a severa, neutrófilos hipersegmentados, macrocitosis oval (> de 110 fl) es altamente sensible y específico para el diagnóstico de anemia megaloblástica. También se observa macrocitosis (oval) en el SMD, hiperesplenismo (redonda) y aplasia medular (oval). Algunas alteraciones morfológicas son características de la leucemia prolinfocítica y leucemia de células peludas (tricoleucemia), como, por ej., sombras de Grumprecht (leucemia linfoide crónica) y linfocitos vellosos (tricoleucemia). La imagen leucoeritoblástica obliga a descartar mieloptisis.

La MO es esencial para el diagnóstico de la pancitopenia, ya que se pueden encontrar tanto alteraciones cuantitativas como cualitativas que orienten el diagnóstico. Desde el punto de vista cuantitativo, la MO puede ser normocelular, hipocelular o hipercelular. *Hipocelular*: el prototipo es la aplasia medular (Fig. N° 2); *hipercelular*: anemia megaloblástica, SMD, hemoglobinuria paroxística

nocturna y *normocelular* los procesos inflamatorios. En las alteraciones cualitativas (quimiotaxis, adhesión y fagocitosis), el prototipo lo constituye el SMD. En algunas ocasiones, este procedimiento no proporciona el material adecuado para su análisis debido a la escasa cantidad de células o la existencia de fibrosis; denominado “aspirado seco” o *dry tap*, o pura sangre “*dry blood*”, y suele estar relacionado con patologías severas, por lo que se requiere la biopsia medular para llegar al diagnóstico definitivo.

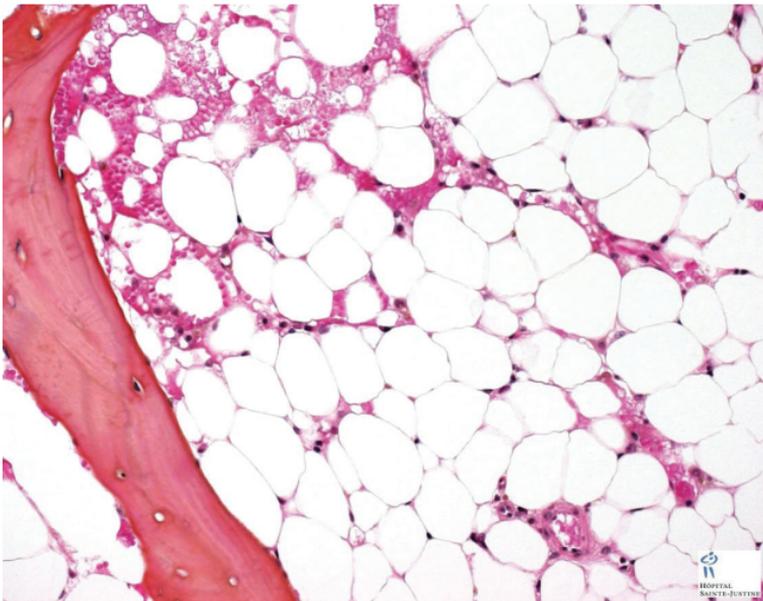


FIGURA N° 2. Médula ósea hipocelular en un paciente con diagnóstico de aplasia medular (Cortesía de la Unidad de Hematología. ULA. Mérida. Venezuela)

### Tratamiento

El tratamiento de la pancitopenia es etiológico específico y de soporte. El tratamiento *etiológico específico* es relevante, ya que al reconocer su etiología, el tratamiento va dirigido a eliminar la noxa que está desencadenando la pancitopenia; por ej., esquemas de quimioterapia para pacientes con leucemia mieloide aguda, vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico para la anemia megaloblástica. El *tratamiento de soporte* se hace mientras se llega al diagnóstico definitivo. Se debe considerar la transfusión de hemocomponentes. Concentrado globular si presenta anemia severa (cifras de hemoglobina < 6 g/dl) o descompensación hemodinámica; concentrado plaquetario si existe

trombocitopenia severa (contaje de plaquetas < de  $20 \times 10^9/L$ ) con sangrado activo. Se recomienda administrar profilaxis antiinfecciosa en caso de neutropenia, así como iniciar tratamiento antibiótico empírico si aparece fiebre, asociado a factor estimulante de granulocitos (dependiendo de la etiología). Siempre se debe tener presente que si el estado clínico del paciente lo permite, es preferible retrasar las transfusiones de hemocomponentes y la administración de factores de crecimiento hasta completar las pruebas diagnósticas, ya que estos pueden afectar los resultados.

## REFERENCIAS

- BAGBY GC. Aplastic anemia and related bone marrow failure states. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.p. 147-151.
- BENKOV K, LU Y, PATEL A, RAHHAL R, *et al.* Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2013; 56 (3):333-40.
- CRISTINA MF, ROS AI, MARTÍNEZ J, SORRIBES EJ, LÓPEZ M, RODRÍGUEZ C *et al.* Pancitopenia inducida por azatioprina. Casos clínicos. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(4):e252-e255.
- CERVERA J, FISCHER S, DROZDOWSKI C. Pancitopenia y compromiso neurológico en un lactante. *Hematología.* 2016; 208(3): 349–353.
- DEVITT, KA; LUNDE, JH; LEWIS, MR. Nueva pancitopenia aparición en adultos: una revisión de las patologías subyacentes y sus hallazgos clínicos y de laboratorio asociadas. *Leukemia & lymphoma.* 2014; 55(5): 1099–105.
- ELAINE M, SLOAND MD. Hypocellular Myelodysplasia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009; 23:347–360.

- HAMID GA, SHUKRY SA. Patterns of pancytopenia in Yemen. *Turk J Hematol.* 2008; 25:71-4.
- HADDAD *et al.* Hypocupremia and bone marrow failure. *Haematologica.* 2008; 93:e1-e5.
- NASEEM S, VARMA N, DAS R, AHLUWALIA J, SACHDEVA MU, MARWAHA RK. Pediatric patients with bicytopenia/pancytopenia: review of etiologies and clinic-hematological profile at a tertiary center. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54:75-80.
- JOHN M. BENNETT. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leucemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica.* 2009; 94(2): 102-14.
- LEVY L, NASEREDDIN A, RAV-ACHA M, KEDMI M, RUND D, MOSHE E. GATT, Prolonged Fever, Hepatosplenomegaly, and Pancytopenia in a 46-Year-Old Woman. *PLoS Medicine* 2009; 4(6): 23-32.
- MONTANÉ E, IBÁÑEZ L, VIDAL X. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica.* 2008; 93: 518-523.
- NASEEM S, VARMA N, DAS R, AHLUWALIA J, SACHDEVA MU, MARWAHA RK. Pediatric patients with bicytopenia/pancytopenia: review of etiologies and clinico-hematological profile at a tertiary center. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54: 75-80.
- ODENIKE O, ANASTASI J, LE BEAU MM. Myelodysplastic syndromes. *Clin Lab Med.* 2011; 31: 763-84.
- RUIZ HERNÁNDEZ C, SÁNCHEZ HERNÁNDEZ D, VILA MIRAVET V, PINILLOS PISÓN S, *et al.* Toxicidad medular secundaria a primoinfección por virus de Epstein-Barr en paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con tiopurínicos. *An Pediatr.* 2015; 83(2):134-5.

---

SEVERINI J, TARDÍO C, TARDÍO MB, CUSUMANO M, DOLCE V, PEROTTI P, GROSSI G TRIVISONNO F, MILJEVIC J. Hospital Juan Bautista Alberdi. Rosario. Abordaje del paciente con pancitopenia. Publicación digital de la 1<sup>ra</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica. Postgrado de especialización en Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario. Rosario - Santa Fe - República Argentina. 2010.

SLOAND E. Hematologic Complications of HIV Infection. *AIDS Reviews*. 2005; 7:187-96.

## BIOPSIA DE LA MÉDULA ÓSEA

La médula ósea (MO) se conoce como el tejido productor de sangre y está localizada entre las trabéculas del hueso esponjoso. Constituye uno de los órganos más voluminosos del organismo y representa del 3.5 a 6% del peso corporal total, con un peso aproximado de 1.500 g en un adulto promedio. La MO está compuesta por células hematopoyéticas (eritroides, mieloides, linfoides y megacariocíticas), tejido adiposo, osteoblastos, osteoclastos y estroma (microambiente hematopoyético). Por ser un órgano difundido en todo el cuerpo, su estudio es fundamental en la pesquisa de enfermedades hematológicas y no hematológicas; de ahí la importancia de su estudio histopatológico basado en el contexto clínico del paciente.

La biopsia de MO debe aportar suficiente información para que el médico hematólogo, corrobore y establezca el diagnóstico correcto y, por ende, un adecuado manejo del paciente. Además, los patólogos deben concretar en el informe los datos relevantes de la muestra que concuerden con los datos clínicos del paciente, el frotis de sangre periférica y la MO.

La mayor parte de la MO, tanto para el aspirado como la biopsia, se obtiene de la espina iliaca posterosuperior y en menor porcentaje de la espina iliaca anterosuperior; el esternón se reserva solo para aspirado medular (Fig. N° 1). En los niños menores de un año, el sitio de elección es la superficie medio-anterior de la meseta tibial, y en niños mayores las espinas ilíacas. En pacientes adultos, el cilindro obtenido debe medir más de 1 cm de longitud (Fig. N° 2); de lo contrario se considera subóptima. Debe ser fijada en formol "amortiguado" para preservar la morfología celular y mantener los determinantes antigénicos celulares para estudios inmunohistoquímicos. Aparte de la tinción habitual con hematoxilina y eosina se utilizan las de PAS y reticulina. La coloración de PAS ayuda a evaluar los megacariocitos, células plasmáticas y moco en caso de adenocarcinomas; este último hallazgo se comprueba mediante el

*azul alciano pH 2.5*. La reticulina evalúa la presencia de fibrosis, aunque la fibrosis incipiente se capta con la tinción de Masson, que impregna únicamente colágeno maduro.

El informe de la MO debe contener los siguientes datos: celularidad, relación milo-eritroide, series eritroide, mieloide y megacariocítica, además de otros elementos como linfocitos, células plasmáticas, células cebadas, eosinófilos, fibras reticulares y hemosiderina, así como otras células que conforman el microambiente hematoyético.

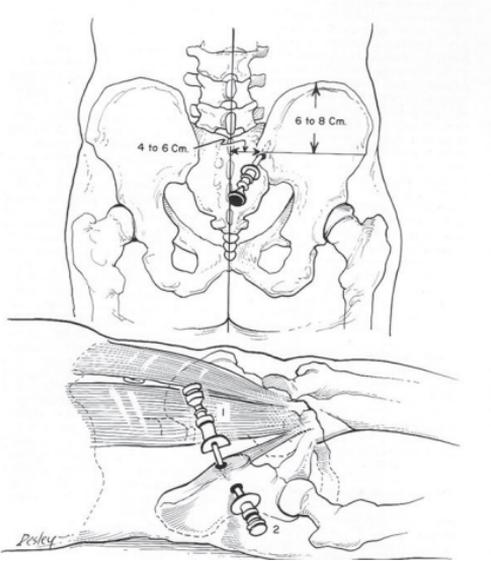


FIGURA N° 1. Biopsia de la médula ósea: espinas iliaca posterosuperior y anterosuperior. Adaptado de Chamate E. La biopsia de MO. UCV. Caracas Venezuela



FIGURA N° 2. Cilindro de médula ósea (Cortesía de la Unidad de Hematología IHULA. Mérida. Venezuela)

## Celularidad

El examen a simple vista del frotis de la MO aporta datos valiosos; normalmente, la MO visible es muy escasa, solo se observan gránulos gris amarillentos, dispersos y mezclados con sangre rica en grasa (de ahí su aspecto brillante). Cuando la médula es hiperplásica se observa tejido abundante rico en partículas medulares. La hiperplasia de la eritropoyesis se reconoce por el color azul oscuro de la MO con tinción de Wright y se observa en las anemias megaloblásticas, hemolíticas o policitemia. Cuando no se observan partículas medulares y solo es sangre se considera como una médula hipocelular o una punción fallida. Cuando la punción es infructuosa a pesar de varios intentos y de una técnica correcta, “punción seca”, eso sugiere médula hipocelular, compacta o fibrosis medular.

La celularidad guarda relación con la cantidad relativa de grasa y el componente hematopoyético; esta se observa con el objetivo de bajo aumento del microscopio. La celularidad depende de la edad del paciente; por ej., en el primer año de vida, la celularidad es cercana al 100% (no hay adipocitos en la MO); durante la primera década es del 80%, disminuye a un 50% en la cuarta década y se mantiene relativamente constante hasta los 70 años, ya en la octava década se reduce a un 15-20%. Es importante recordar que los dos o tres espacios intratrabeculares por debajo del hueso cortical son generalmente hipocelulares, especialmente en personas ancianas, razón por la que se debe tomar en cuenta que no representa una celularidad real. A continuación se describen los diferentes grupos celulares a tener en cuenta. Relación mieloide-eritroide (M/E), series (eritroide, mieloide y megacariocítica), linfocitos, células plasmáticas, células cebadas, eosinófilos, fibras reticulares (fibrosis) y hemosiderina.

*Relación mieloide-eritroide (M/E).* Se refiere a la proporción relativa de la serie mieloide y eritroide, que varía de 2:1 a 3:1; esto da una apreciación inicial sobre la cantidad de estas dos series medulares. En las dos primeras semanas de vida, un 70% de las células corresponde a la serie eritroide, principalmente proeritroblastos y eritroblastos basófilos, por lo que la relación M/E está invertida (1:2); posteriormente, la serie mieloide aumenta hasta ser predominante y estabilizar su relación normal.

*Serie eritroide.* Los elementos eritroides se encuentran generalmente distribuidos en grupos llamados “islotos eritroblásticos”,

ubicados en el centro de los espacios intratrabeculares, adyacentes a los vasos sanguíneos. El *islote eritroblástico* consiste en un conjunto de eritroblastos alrededor de un macrófago; se identifica con la tinción de Perls por su alto contenido de hierro citoplasmático. En el neonato, los elementos eritroides se encuentran aumentados y forman pequeños grupos, razón por la que no deben confundirse con metástasis de neoplasias de células pequeñas y redondas.

Los elementos eritroides presentan núcleo hipercromático con un halo perinuclear característico, que los diferencian de los linfocitos pequeños maduros. Con la tinción de Giemsa y Wright se identifica la serie eritroide por su intensa basofilia citoplasmática. Se debe reportar si existe maduración normoblástica o megaloblástica. La maduración normoblástica se caracteriza por el predominio de normoblastos policromatófilos y ortocromáticos, y en la maduración megaloblástica prevalecen los proeritroblastos y los eritroblastos basófilos, con anomalías en su tamaño (macrocitosis).

*Serie mieloide.* Los precursores de la serie mieloide se encuentran distribuidos en la superficie del endostio de las trabéculas o alrededor de los vasos sanguíneos; la coloración de *mieloperoxidasa* identifica la serie mieloide. Los metamielocitos, cayados y segmentados se localizan en el centro de la región intratrabecular. Esta imagen de “compartimentalización” se observa en forma exagerada en la hiperplasia neutrofilica, propia de la leucemia mieloide crónica. La localización de formas inmaduras en el centro de los espacios intratrabeculares, llamados precursores inmaduros de localización anómala (ALIPS, siglas en inglés), se observa en los síndromes mielodisplásicos (expresión evidente del mayor grado de displasia). En el estudio citológico de la impronta de MO, los neutrófilos tienen normalmente hasta 5 lóbulos, pero si en el corte histológico poseen más de tres lóbulos, también se consideran hipersegmentados, y su aumento es dato fidedigno de anemia megaloblástica.

*Serie megacariocítica.* Los megacariocitos y sus precursores se encuentran distribuidos en el centro de la MO, adyacentes a los sinusoides venosos, pero no en contacto con las trabéculas ni formando grupos, excepto en la MO mielodisplásica/mieloproliferativa, en la cual están en contacto directo con el hueso. El megacariocito maduro es PAS positivo y presenta un núcleo polilobulado y un citoplasma granular de donde provienen las plaquetas. El número de megacariocitos en la MO normal es de 7 a 15 por mm<sup>2</sup>. Un

milímetro cuadrado es aproximadamente 2 o 3 espacios intratrabéculares, por lo que se considera hiperplasia cuando el número es mayor de  $35 \times \text{mm}^2$ .

La presencia de grupos de *megacariocitos en contacto con las trabéculas* debe considerarse anormal. En la *emperipolesis* (megacariocitos vacuolados que contiene en su interior células de la MO), al contrario de la fagocitosis, no ocurre lisis posterior a la célula atrapada y es un signo morfológico de trombocitosis reactivas. Debe describirse la presencia de displasia, como núcleos no interconectados entre sí, hipoploides, hiperploides, micromegacariocitos, vacuolización citoplasmática y fragmentación anormal.

*Linfocitos.* Aproximadamente el 10% de las células de la MO son linfocitos distribuidos difusamente. Alrededor de los 3 años de edad, la cuenta de linfocitos oscila en un 40%. La proporción de linfocitos B: T es de 1:3 y la relación CD4:CD8 de 2:1. En un 20% de las biopsias existen agregados linfoides que pueden llegar a poseer centros germinales, los cuales aumentan con la edad generalmente después de la cuarta década de la vida, predominando en las mujeres. Más de cinco agregados linfoides en una biopsia llevada a cabo con *trucut* sugiere proceso neoplásico en vez de reactivo. También se describe la hiperplasia linfoide de la MO en las enfermedades no hematológicas (artritis reumatoide, hipertiroidismo y anemias hemolíticas).

*Células plasmáticas.* Constituyen el 3% de la celularidad medular. Se localizan alrededor de los vasos sanguíneos y son positivas con la tinción de PAS, y su inmunofenotipo es CD 138 positivo (CD significa *cluster de diferenciación* en la nomenclatura de citometría de flujo). Su número aumenta en pacientes con reacciones inmunológicas agudas y crónicas, así como en el SIDA. Si el número de células plasmáticas excede el 30% se impone el diagnóstico de gammapatía monoclonal, más si existen cadenas ligeras *Kappa* y *Lambda*; estos datos orientan más a esta neoplasia monoclonal que a un *proceso reactivo*; en el primero, estas células se reagrupan en áreas mayores de 0.2 mm y son ricas en fibras reticulares.

*Células cebadas.* Su cantidad es muy escasa en la MO, pero fácilmente identificadas, tanto por su morfología como por tinciones metacromáticas (triptasa) o inmunofenotipo (CD 117). Se

encuentran localizadas preferentemente en la zona paratrabecular y alrededor de los vasos sanguíneos. Su número aumenta en enfermedades como mastocitosis sistémica, reacciones inmunológicas y enfermedades linfoproliferativas como la macroglobulinemia de Waldenström. Las células cebadas, junto a linfocitos y células plasmáticas, constituyen la población residual en pacientes con aplasia medular.

*Eosinófilos.* Los eosinófilos, gracias a sus característicos gránulos anaranjados refringentes, son fácilmente identificados. Constituyen el 4% de las células de la MO y se encuentran aumentados en las infecciones micóticas, parasitarias, reacciones de hipersensibilidad, síndromes mieloproliferativos, linfoproliferativos y algunas neoplasias metastásicas.

*Fibras reticulares (fibrosis).* Las fibras reticulares se encuentran normalmente alrededor de los vasos sanguíneos, en el tejido conectivo adyacente a las trabéculas y en los nódulos linfoides. El aumento leve o moderado de fibras reticulares puede ser inespecífico como dato aislado; sin embargo, un aumento notable orienta hacia cierto tipo de enfermedades hematológicas. El incremento marcado de estas fibras se aprecia en la metaplasia mieloide agnogénica, la tricoleucemia, la leucemia mieloide aguda megacariocítica, en la fase blástica de la leucemia mieloide crónica, en pacientes con carcinomas metastásicos y en enfermedades granulomatosas. El esquema más usado para evaluar la fibrosis medular es la *escala de Bauermeister*, que la divide en cinco grados. Debe tomarse en cuenta que si se toma una biopsia en una zona previamente evaluada, la MO, por lo regular muestra fibrosis y tejido de granulación sin evidencia de células hematopoyéticas ni tejido adiposo.

*Hemosiderina.* La hemosiderina se encuentra depositada en forma de gránulos de color amarillo-café dentro de los macrófagos, las células endoteliales, los fibroblastos y los eritrocitos maduros (siderocitos), y también dentro de los precursores eritroides (sideroblastos). Su cuantificación se calcula por medio de la escala de Krause. Se incrementa en enfermedades como aplasia medular, leucemias y después de transfusiones sanguíneas masivas; se encuentra ausente en la policitemia vera.

### Microambiente hematopoyético

La hematopoyesis es un proceso finamente regulado que se lleva a cabo únicamente en ciertos órganos llamados órganos

hematopoyéticos (saco vitelino, bazo, hígado y MO). En ellos, las células hematopoyéticas se desarrollan en un ambiente específico denominado microambiente hematopoyético, que consiste en una estructura tridimensional altamente organizada con células del estroma y sus productos (matriz extracelular, citoquinas, quimioquinas) que regula la localización y fisiología de las células hematopoyéticas. La hematopoyesis tiene lugar en la MO, en donde una intrincada red de células estromales y sus productos regulan cada una de las etapas que conducen a la generación de células primitivas, intermedias y maduras. Alteraciones en la hematopoyesis pueden conducir a situaciones con sobreproducción de células hematopoyéticas (como las leucemias) o a su producción deficiente (como en la anemia aplásica). El estudio de la hematopoyesis tiene implicaciones no solo de tipo biológico, sino en el campo de la hematología clínica y la medicina regenerativa.

**Células del estroma.** La palabra estroma deriva del griego *stroma*, que significa *tapis*. Según la definición más antigua se pensaba que las células estromales únicamente proporcionaban un soporte físico para las células hematopoyéticas. Uno de los grandes avances para entender la biología de las células del estroma fue el desarrollo de los cultivos a largo plazo tipo “*Dexter*”, los cuales hasta la fecha son un modelo *in vitro* que permite el crecimiento de células hematopoyéticas y estromales de MO por varias semanas (en el humano) e incluso meses (en el ratón). Este tipo de cultivo favorece el crecimiento de una capa de células estromales, conformada en su mayor parte por fibroblastos estromales, macrófagos y diferentes tipos de células como adipocitos y osteoblastos, los cuales permiten el desarrollo de las células hematopoyéticas sin necesidad de añadir ningún elemento o citoquina exógena al cultivo. A esta capa heterogénea de células adherentes se le llama genéricamente “estroma”. Para su estudio, las células estromales pueden ser clasificadas, según su origen, en dos componentes: *el componente hematopoyético*, conformado por los macrófagos estromales, los cuales derivan de las células troncales hematopoyéticas, y *el componente mesenquimal*, conformado por fibroblastos estromales, adipocitos y osteoblastos, que derivan de la célula troncal mesenquimal.

*Componente hematopoyético.* Los macrófagos estromales son los únicos elementos del estroma que presentan el antígeno CD45. Estas células pueden distinguirse porque expresan moléculas específicas como las moléculas del complejo mayor de

histocompatibilidad clase II (MHC II), los antígenos CD14, CD11c y CD68. Los macrófagos estromales son el segundo componente del estroma más abundante de la MO y de los cultivos líquidos a largo plazo. Dentro de la MO, estos se localizan en diferentes sitios, como macrófagos centrales en los islotes eritroblásticos, en el endotelio y dispersos entre las células hematopoyéticas. Estas células llevan a cabo diferentes e importantes funciones como la regulación de la hematopoyesis mediante interacciones célula-célula, y por medio de la secreción de citoquinas estimulan e inhiben la hematopoyesis. Dentro de la variedad de citoquinas producidas por los macrófagos se encuentra el factor estimulante de colonias de macrófagos (FEC-M), de granulocitos y monocitos (FEC-GM), diversas interleuquinas, como la IL-3, IL-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

*Componente mesenquimal.* El componente mesenquimal se encuentra conformado por distintos tipos de células que provienen de una célula troncal mesenquimal y que, dependiendo de los factores que se encuentren en su ambiente, sigue un determinado patrón de diferenciación hacia fibroblastos estromales, osteoblastos y adipocitos. Estas células estromales de origen mesenquimal también tienen un papel fundamental en la regulación de la hematopoyesis.

*Fibroblastos estromales.* La mayor parte de las células estromales CD45 son células vasculares de tipo músculo liso, también conocidas como células reticulares o miofibroblastos. Estas células presentan varios marcadores que comparten con las células del músculo liso vascular, como las proteínas del citoesqueleto: *actina alfa* de músculo liso y *metavinculina*. Estas células también expresan una variedad de moléculas de la matriz extracelular como vimetina, fibronectina, colágena tipo I, III y IV. En sistemas *in vitro* se ha demostrado que los fibroblastos estromales son capaces de mantener la hematopoyesis sin la adición de citoquinas exógenas, ya que son capaces de sintetizar y secretar citoquinas como la IL-1, 6, 7, 8, 11, FEC-M, FEC-G, el factor de crecimiento de células troncales y el interferón-beta (IFN- $\beta$ ). Estas moléculas actúan sobre receptores específicos en las células hematopoyéticas, desencadenando cascadas de señalización que modulan la expresión de genes reguladores de proliferación, sobrevivencia, diferenciación, adhesión y secreción de citoquinas.

Los fibroblastos estromales también secretan una variedad de moléculas que forman parte de la matriz extracelular, como

fibronectina, colágena tipo I y III, heparán sulfato y ácido hialurónico, las cuales interactúan con las células hematopoyéticas gracias a que estas expresan en su superficie una serie de moléculas de adhesión como VLA-4, VLA-5,  $\alpha$ L $\beta$ 2 integrina y CD44. Las moléculas de la matriz extracelular también regulan la hematopoyesis a través de su interacción con otras citoquinas, las cuales son captadas por esta matriz, que les confiere estabilidad, aumento de supervivencia y restringe su ubicación en la MO. Los fibroblastos estromales producen y secretan quimioquinas como el factor derivado del estroma (SDF-1), el cual regula la quimiotaxis de las células B y T, la migración de las células CD34+, así como suprime la apoptosis y promueve la transición G0/G1 de las células CD34+. Tanto citoquinas como quimioquinas, moléculas de la matriz extracelular y moléculas de adhesión son necesarias para regular la autorrenovación, diferenciación, maduración, proliferación, muerte (apoptosis) y migración de las células hematopoyéticas.

*Osteoblastos.* La función más conocida de los osteoblastos es regular la reabsorción del hueso induciendo la expansión, maduración y activación de los precursores de los osteoclastos. Los osteoblastos son el blanco primario de los estímulos de la reabsorción del hueso, como las prostaglandinas y la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>. El papel de los osteoblastos como parte del estroma hematopoyético no había sido comprendido debido a su escasez en los cultivos tipo *Dexter* y a la falta de métodos para aislarlos y cultivarlos. Gracias a la técnica de cultivo “por explante”, mediante el cual se cultiva una fracción de hueso de la MO, se han logrado establecer cultivos homogéneos de osteoblastos primarios.

Los osteoblastos producen una gran variedad de citoquinas capaces de regular la hematopoyesis, tanto positiva como negativamente. Se ha reportado la presencia de ARN mensajero que codifica para FEC-G, FEC-M, el FEC-GM, la IL-1 y la IL-6. La producción de estas citoquinas es basal, y puede ser regulada positivamente por IL-1, el TNF $\alpha$  y lipopolisacáridos. En la proteína se ha corroborado la producción de G-CSF, GM-CSF, IL-6, así como la expresión del factor inhibitorio de la leucemia (LIF), TNF $\alpha$ , el factor de crecimiento vascular (VEGF), TGF- $\beta$  y la linfotoxina TNF- $\beta$  (LT). Los osteoblastos han demostrado tener la capacidad de conservar la proliferación de las células CD34+ en sistemas de co-cultivos celulares.

Los osteoblastos estimulan preferentemente a los progenitores de colonias granulocíticas (UFC-G) debido a la secreción de grandes cantidades de FEC-G en ausencia de estímulos de inflamación, a diferencia de lo que ocurre con otros tipos de células mesenquimales. De acuerdo con este modelo, los fibroblastos estromales, las células endoteliales y los miofibroblastos estarían únicamente aumentando la granulopoyesis, pero no manteniendo la basal. Los osteoblastos son capaces de producir factores que permiten a las células hematopoyéticas dirigirse a la MO (*homing*), como la angiopoyetina 1 (Ang-1) y el factor derivado del estroma (SDF-1). La Ang-1 promueve la adhesión de las células troncales hematopoyéticas a la fibronectina y colágeno a través de su receptor Tie2, permitiendo que estas células troncales se localicen en un sitio específico de la MO (nicho) que promueve su quiescencia y sobrevivida. La expresión de la Ang-1 por parte de los osteoblastos es primordial para el establecimiento de la hematopoyesis definitiva en la MO. Presentan en su superficie varios receptores que permiten localizar las células hematopoyéticas más primitivas como el receptor de vitronectina ( $\alpha V\beta 3$ ), N-caderina, Tie2 y Jagged-1. Esto ha permitido establecer que los osteoblastos forman una zona o “nicho” que favorece la expansión de las células troncales hematopoyéticas, lo cual tiene una gran relevancia no solo en la investigación básica, sino en la clínica.

*Adipocitos.* La presencia de adipocitos en el estroma postnatal depende de varios factores:

1. Estadio de desarrollo del esqueleto. Se ha observado que la adipogénesis progresa de la diáfisis a la epífisis.
2. Edad. El número de adipocitos aumenta con la edad.
3. Nivel de hematopoyesis. La adipogénesis se correlaciona de manera inversa con la celularidad, y con la proporción del hueso que está llevando a cabo la hematopoyesis. Su papel en la hematopoyesis no es muy claro. Se ha propuesto que actúan como sus inhibidores regulando el tamaño del nicho hematopoyético o que su regulación sea a través de la secreción de leptina.

### Complicaciones

Las complicaciones de la técnica son muy raras en manos experimentadas y, por lo general, leves. Los factores de riesgo son los pacientes con síndromes mieloproliferativos (sangrado), tratamiento

con aspirina o anticoagulantes orales, obesidad y la coagulación intravascular diseminada. Las de mayor frecuencia son: dolor local, que calma con analgésicos comunes, sangrado en el área de la punción, que suele ceder con presión manual sobre la zona e infección de la herida, y que por lo general se evita con las medidas de asepsia adecuadas. Es excepcional la necesidad de transfundir concentrado plaquetario en pacientes con trombocitopenia o trombopatía severa. El daño de órganos profundos es posible en todos los procedimientos aspirativos y reviste especial gravedad en el área esternal: el esternón mide aproximadamente 1 cm de espesor en el adulto, por lo que puede ocurrir la penetración a la cavidad torácica, con graves complicaciones cardiopulmonares. En la práctica diaria es poco frecuente.

## REFERENCIAS

- BROWN DC, GATTER KC. The bone marrow trephine biopsy a review of normal histology. *Histopathology*. 1993; 22: 411- 422.
- BAIN BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol*. 2003;121: 949-51.
- CHERNECKY CC, BERGER BJ. Bone marrow aspiration analysis-specimen (biopsy, bone marrow iron stain, iron stain, bone marrow). In: Chernecky CC, Berger BJ, eds. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013.241-244.
- DA SILVA MR, STEWART JM, COSTA CH. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:811-4.
- FARAMARZ N. *Pathology of Bone Marrow*. 2ª ed. Baltimore, Maryland USA: Williams and Wilkins;1997.
- HASSERIJAN RP. Reactive versus neoplastic bone marrow problems and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132 (4): 587-594.

- HOWELL SJ, GREY MCJ, *et al.* The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma; review of 955 cases seen in a regional cancer center. *Br Haematol.* 2008 ; 119 (2): 408-411.
- HYUN BH, STEVENSON AJ, HANAU CA. Fundamentals of bone marrow examination. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994; 8:651-63.
- KRAUSS B, GREEN SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet.* 2006;367:766-80.
- MAYANI H, FLORES-FIGUEROA E, PELAYO R, MONTESINOS JJ, FLORES-GUZMÁN P Y CHÁVEZ-GONZÁLEZ A. Hematopoiesis. *Cancerología.* 2007; (2): 95-107.
- ORTIZ-HIDALGO C, LARA TORRES CO. Interpretación de la biopsia de MO. *Patología (revista Latino Americana).* 2004; 42: 39-42.
- QUIAN Y, Z, MD. Bone marrow involment by Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma. *Hematology/Oncology Clin N Am.* 2009; 23 (4): 401-403.
- VAJPAYEE N, GRAHAM SS, BEM S. Basic examination of blood and bone marrow. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 23rd ed. St Louis, MO: Elsevier; 2017.
- VISWANATHA D. Procurement and interpretation of the bone marrow specimen. *Semin Diagn Pathol.* 2008; 20(3):196-210.

## PALIDEZ ANÉMICA (Enfoque diagnóstico)

La piel que cubre las manos y los pies, dada su coloración, puede mostrar trastornos de orden general. Es rosada en los niños, mujeres y hombres, pues la delgadez de la epidermis permite observar su rica red vascular subpapilar, hecho que facilita el diagnóstico de ciertas afecciones como la palidez en las anemias. Igualmente, esta se exterioriza en el lecho ungueal, y dada su transparencia permite ver directamente la red capilar subpapilar. El grado de palidez puede ponerse de manifiesto al oprimir la uña por su borde libre contra el lecho ungueal, pues al evacuar la sangre que contienen los capilares se obtiene el color pálido exangüe, y al suspender la presión puede compararse con el color propio del enfermo; tanto más parecido al anterior mayor es la anemia. Otros sitios para observar la palidez anémica son las líneas palmares y la mucosa conjuntival.

En líneas generales, la palidez en estas zonas debe valorarse con sumo cuidado porque la anemia genera una palidez proporcional al descenso de la hemoglobina, pero existen otras condiciones que también lo hacen: etnia (orientales), constitucional, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica y vasoconstricción neuroendocrina. Estas posibilidades pueden inducir al error de malinterpretar la palidez; de allí el axioma “todo anémico es pálido pero todo pálido no es anémico” (y de ahí el título de este capítulo).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera anémico todo paciente que presente niveles de hemoglobina dos medidas estándar por debajo de la media normal para su edad, altitud y sexo. En vista de que la concentración de hemoglobina guarda una estrecha relación con el volumen del paquete globular (hematocrito), este también puede usarse como indicador de anemia. Existe una excepción transitoria –la anemia por sangrado agudo abundante– cuyas cifras de hemoglobina no se modifican en las primeras 8 horas hasta que el volumen plasmático sea

corregido por la sustitución de líquidos o expansores del plasma. Fisiopatológicamente, en un sangrado agudo se aprecian dos etapas:

1. Etapa hipovolémica. La pérdida aguda de sangre produce cambios en la homeostasis, que predominan en los tres primeros días; pero si es masiva puede llegar al choque hipovolémico y la muerte.
2. Etapa de restauración del volumen plasmático (hemodilución) y recuperación de la anemia.

**Etapla hipovolémica.** Esta etapa depende de la cantidad de sangre perdida y del tiempo transcurrido en detener el sangrado. En una pérdida sanguínea lenta de 24 horas o más, el organismo puede soportar hasta un 50% de pérdida del volumen sanguíneo sin peligro inminente. Pero si el sangrado es agudo y rebasa el 30% del volumen plasmático total, pone en riesgo la vida del individuo debido a que la disminución del volumen sanguíneo y su repercusión en los distintos órganos puede desencadenar una disfunción orgánica múltiple. En esta etapa, los médicos insisten generalmente en solicitar repetidas veces una Hb/Hto para valorar si existe anemia; sin embargo, los valores permanecen similares previo al sangrado. En estas primeras 8 horas, los valores de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina no se modifican debido a que se ha perdido sangre total (glóbulos rojos y volumen plasmático) y el remanente de volemia que subsiste en el paciente conserva la misma proporción de plasma y glóbulos rojos, aunque con un menor volumen total. En definitiva, hay anemia porque existe pérdida sanguínea, pero no se puede demostrar mediante el laboratorio. Luego de 8-12 horas se produce el paso de líquido del espacio extravascular al intravascular, aumenta el volumen plasmático, los mecanismos homeostáticos se modifican, se produce hemodilución y la consiguiente disminución de los valores de hemoglobina, hematocrito y glóbulos rojos. En este momento, la anemia se hace evidente por el laboratorio.

**Etapla de restauración del volumen plasmático y recuperación hematológica.** Después de 12 a 72 horas se recupera el volumen plasmático, sea espontáneamente por el paso de líquido del espacio extravascular al intravascular o mediante la infusión de líquidos o expansores del plasma, con la consecuente hemodilución y anemia. Al disminuir los glóbulos rojos, la MO, inicialmente libera reticulocitos y normoblastos del compartimiento de reserva. Posteriormente (de 72 a 96 horas después) aumenta la producción

global de los eritrocitos por estímulo de la eritropoyetina con una primera, pero es aún insuficiente la generación de células. Mucho más tarde (8 a 9 semanas), se producen varias generaciones celulares hasta recuperar el volumen celular total perdido.

El cambio de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es un ajuste fisiológico que se manifiesta de forma precoz, incluso en los descensos moderados de la hemoglobina y cuando no se han puesto en juego los mecanismos cardiovasculares. Se hace evidente con el aumento del 2,3 DPG y la reducción de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno que facilita su respectiva entrega a los tejidos.

Los valores normales de hemoglobina según la edad, son los siguientes:

<b>Edad</b>	<b>Rango normal g/dl</b>
Recién nacido	>16
1 semana	13.5
2 semanas	12.5
3-4semanas	>10
2 meses	>9
3-6 meses	9-10.5
7m-4 años	11
5-12 años	>12
>15 años (mujer no gestante)	14
>15 años (embarazada)	11
Mujeres >65 años	<13
Hombres 14-60 años	16
Hombres >65 años	13

Como se puede apreciar, existen contrastes en cuanto a la concentración de hemoglobina en los diferentes grupos etarios; muy alta al nacer y valores bajos, con respecto al adulto, en los niños entre dos meses y la pubertad (10-20%). Estas variaciones de la hemoglobina tienen la siguiente explicación:

1. En la vida uterina, la saturación aórtica de oxígeno es de 45% y la concentración de eritropoyetina es elevada; por tal motivo, la producción de glóbulos rojos y reticulocitos está aumentada (3-7%).
2. Tras el nacimiento, la saturación arterial de oxígeno es del 95% y los valores séricos de eritropoyetina son indetectables (inhibición en la secreción de eritropoyetina); por ende, la producción de glóbulos rojos a los 2 días del nacimiento es de un 50% y al

décimo día es menor del 10% del valor *in útero*, los reticulocitos son bajos (1%) y la hemoglobina disminuye.

3. A pesar de la baja concentración de hemoglobina, el aumento de la hemoglobina fetal (F) con respecto a la hemoglobina A conduce al consiguiente aumento del 2,3 DPG, la desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha y una mayor entrega de oxígeno a los tejidos.
4. A las 8-12 semanas, la concentración de hemoglobina alcanza su nadir (nivel más bajo en las células hemáticas), factor que estimula la producción de eritropoyetina y aumenta la generación de glóbulos rojos.
5. Los recién nacidos que han sido transfundidos durante el período neonatal tienen un nadir menor al normal debido a su mayor porcentaje de hemoglobina A.
6. Durante este período de eritropoyesis activa se utilizan rápidamente los depósitos de hierro, el sistema fagocítico-mononuclear (SFM) posee hierro suficiente para 6-12 semanas, posterior a esto, el valor de la hemoglobina disminuye si no se suministra hierro, es decir, sus requerimientos de hierro son totalmente dependientes de la alimentación.
7. Lo anterior, más que una anemia fisiológica del lactante, es lo que se conoce como *nadir fisiológico del lactante*.

La eritropoyesis en los recién nacidos está acelerada en comparación con el adulto. Este hecho se refleja en la reticulocitosis, macrocitosis y la presencia de glóbulos rojos nucleados en la circulación. Los glóbulos rojos del recién nacido permanecen en la circulación un promedio de 85 a 91 días (20-25%) y en el recién nacido de pretérmino hasta un 50% (35-50 días), posiblemente secundaria a menor actividad enzimática, menor nivel de carnitina y ATP intracelular, mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica y fragmentación de la membrana, en comparación con los 120 a 127 días del adulto.

Existen otros estados fisiológicos y mórbidos que presentan cambios en el volumen plasmático total. El aumento del volumen plasmático total se aprecia en el embarazo, durante el cual disminuye la masa roja por hemodilución y el consecuente descenso de las cifras de hemoglobina, predominante en el tercer trimestre

del embarazo, condición mal conocida como anemia fisiológica del embarazo. Igualmente se debe tener precaución en los casos mórbidos que cursan con hemoconcentración (deshidratación, quemaduras), ya que tienen valores elevados de hematocrito y puedan enmascarar una verdadera anemia. Ambos casos ilustran, que el *eritrón* como tal no está afectado y por tanto no se puede hablar de anemia o poliglobulia.

Confirmada la existencia de palidez anémica, es primordial investigar su etiología (recordemos que una anemia puede expresar dos posibilidades: ser el síntoma esencial que lleva al paciente a acudir a la consulta o ser el síntoma acompañante de una afección de otra naturaleza). Si se tiene en mente lo anterior, se impone frente a todo paciente pálido llevar a cabo el enfoque diagnóstico teniendo en cuenta que muchas enfermedades, en cualquier momento de su historia natural, cursan con anemia; de ahí que este sea uno de los diagnósticos más difíciles en Hematología. Para el diagnóstico es importante una excelente historia clínica, examen físico y estudios de laboratorio.

## Historia clínica

Debe interrogarse sobre antecedentes de anemia, tratamiento y respuesta para saber si están relacionadas. Una anemia crónica o episodios recurrentes de anemia por varios años son sugestivos de una enfermedad hereditaria, mientras que su aparición reciente sugiere un trastorno adquirido. La anemia de un comienzo insidioso y progresivo sugiere una insuficiencia de la MO, dada la vida larga de los eritrocitos (120 días), la ausencia de una eritropoyesis eficaz puede pasar inadvertida por algún tiempo. La anemia de aparición aguda es sugestiva de un sangrado reciente o hemólisis.

Debe interrogarse acerca de la alimentación, ingesta de alcohol, uso de medicamentos gastrolesivos (AINES, antiagregantes, esteroides) y pérdidas de sangre. Una dieta inadecuada y el consumo excesivo de alcohol sugieren un déficit de ácido fólico. Debe interrogarse sobre la dieta básica del grupo familiar (según la situación económica, social y religiosa) para precisar algún grado de desnutrición. Se debe efectuar un estudio epidemiológico de su hábitat en relación con el área geográfica de procedencia. Es importante investigar los medicamentos que ingiere el paciente, ya que algunos de ellos puede ser causa de hemólisis o aplasia medular.

La ocupación del paciente debe ser investigada, sobre todo por la posibilidad de que tenga contacto frecuente con drogas o sustancias químicas capaces de inducir anemia hemolítica o aplásica. Las amas de casa usan muchas veces sustancias tóxicas sin considerarlas como tales, como pinturas, solventes, insecticidas y cosméticos, por lo que es necesario un cuidadoso interrogatorio para detectarlas.

Es primordial interrogar acerca de los sangrados. Las heces negras, especialmente si son fétidas y pegajosas (melena), pueden indicar un sangrado gastrointestinal (úlceras, neoplasias), sin embargo, heces oscuras se observan con la ingestión de sales de hierro o alimentos (remolacha). Una gastrectomía subtotal va asociada con frecuencia a una anemia por déficit de hierro y, si es radical, anemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub>. La mala absorción del hierro y vitamina B<sub>12</sub> se observan en pacientes con gastritis atrófica autoinmune.

Los trastornos menstruales (sangrado menstrual profuso) en mujeres fértiles (hipermenorrea, polimenorrea, metrorragias) pueden ser responsables de una pérdida excesiva de hierro; por cada 2 ml de sangre se pierde 1 mg de hierro. Para obtener una referencia probable sobre sus pérdidas menstruales se pregunta cuántas toallas sanitarias usa diariamente, y si el número se ha incrementado últimamente es probable que el sangrado sea abundante. En la etapa postmenopáusica y en el hombre predomina la anemia secundaria a enfermedades crónicas inflamatorias o por pérdida de sangre gastrointestinal.

Es conveniente conocer la presencia o no de fiebre, pérdida de peso, síntomas neurológicos y urinarios. Las orinas oscuras (cromuria) pueden señalar, coluria (pigmentos biliares), mioglobinuria, hiperchromuria (orinas color café por aumento en la excreción de urobilinógeno). Igualmente, las petequias y equimosis pueden estar relacionadas con síndromes linfoproliferativos o mieloproliferativos agudos o crónicos.

La historia familiar es importante en las anemias hereditarias, especialmente en aquellas con un patrón autosómico o ligado al sexo. Debe investigarse acerca de anemia, ictericia (hepatitis crónica, litiasis biliar y esplenectomía en el núcleo familiar. Se debe interrogar sobre patologías o comorbilidades asociadas como hipertensión arterial, ya que todo hipertenso anémico es nefrópata hasta que no se demuestre lo contrario. Anemia de los procesos

inflamatorios, que incluye enfermedades del tejido conectivo, artritis reumatoide, diabetes, endocrinopatías, insuficiencia cardíaca crónica. Antecedentes de recientes y prolongadas hospitalizaciones pueden originar anemia por extracciones de sangre para los estudios de laboratorio ordinarios, pérdida de sangre por vía digestiva (úlceras de estrés) y cuadros infecciosos severos que conducen a CID y anemia hemolítica microangiopática.

## Exploración física

En general, los síntomas de un paciente con anemia van a depender de la severidad de la anemia, la velocidad de instalación, la capacidad compensatoria cardiopulmonar y la causa que origina la anemia. Las manifestaciones fisiopatológicas de la pérdida aguda de sangre, ya descritas son causadas por la hipovolemia (choque y alteraciones de la microcirculación) y no por el descenso de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

**Compensación cardiovascular.** Cuando las cifras de hemoglobina alcanzan valores inferiores de 7 g/dl, el gasto cardíaco aumenta por disminución de la resistencia periférica (no por aumento de la frecuencia cardíaca o el volumen latido) debido a una menor viscosidad sanguínea, mayor velocidad circulatoria y más flujo de sangre; elementos que intentan compensar la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno y generar una concentración mayor de oxígeno arterial en los capilares (normalmente 100 ml de sangre arterial contiene alrededor de 21 ml de oxígeno, es decir, 1.36 ml O<sub>2</sub>/g Hb).

En condiciones normales y basales, alrededor de 5 ml de oxígeno son tomados por los tejidos y el resto (alrededor del 70%) es considerado oxígeno de reserva, pero en el paciente anémico, la concentración de oxígenos es menor en proporción a la severidad de su anemia. El paciente anémico utiliza más oxígeno arterial que una persona normal, tanto en reposo como en el ejercicio, es decir, una mayor entrega de oxígeno por parte de la hemoglobina hacia los tejidos.

*2,3 Difosfoglicerato (2,3 DPG).* La mayor desaturación de oxígeno en los capilares del paciente anémico está condicionada por una menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y un desvío

de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha, lo que facilita la mayor captación por los tejidos. Estos cambios en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno son producidos por el aumento del 2,3 DPG en los glóbulos rojos del paciente anémico para compensar en gran parte el déficit de oxígeno tisular. Constituye un mecanismo precoz compensatorio previo a los mecanismos cardiovasculares.

**Manifestaciones respiratorias y circulatorias.** Estas guardan una relación directa con la severidad de la anemia, la edad del paciente y su condición física previa. Con una anemia moderada, los síntomas aparecen únicamente durante el ejercicio, como disnea y taquicardia, como expresión de los ajustes fisiológicos. En pacientes sin comorbilidad, las cifras de hemoglobina de 7 a 7.5 g/dl no ocasionan síntomas severos, y pacientes anémicos crónicos con cifras de hemoglobina de 9 a 11 g/dl son generalmente asintomáticos, excepto por una leve palidez cutáneomucosa y una discreta taquicardia. La disnea de esfuerzo aparece con cifras de hemoglobina inferiores de 7 g/dl, y con cifras inferiores de 3 g/dl la disnea en reposo e insuficiencia cardíaca

Un pulso arterial fuerte y sostenido puede percibirse en las arterias carótidas, así como soplos venosos, particularmente en el bulbo de la yugular interna. Los soplos cardíacos son hallazgos frecuentes en los pacientes anémicos, secundarios al aumento del flujo sanguíneo, la reducción de la viscosidad y la turbulencia de la sangre a su paso por las válvulas cardíacas y los vasos sanguíneos; son sistólicos, grado I-II, y se auscultan en el área pulmonar o en el vértice.

En los pacientes anémicos severos se pueden evidenciar cambios electrocardiográficos, los más notorios de los cuales son la depresión del segmento ST, ondas T aplanadas o invertidas, prolongación del intervalo QT y retardo en la conducción AV. Se describen arritmias cardíacas como fibrilación auricular en pacientes anémicos severos secundario a la anemia *per se*; se revierte a ritmo sinusal cuando la anemia se corrige con la transfusión de concentrado globular; no obstante, si la arritmia se produce, previo a la anemia se debe investigar la coexistencia de una enfermedad estructural cardíaca.

Los pacientes con una anemia crónica no presentan elevación de la presión arterial sistémica, se conoce que existe un aumento del gasto cardíaco con el consiguiente aumento de la presión arterial

sistólica, una disminución de la resistencia periférica con disminución de la presión arterial diastólica y el consecuente aumento de la presión arterial diferencial, lo cual no es considerado hipertensión arterial.

Aunque el organismo es capaz de compensar muy bien la anemia, cualquier incompetencia de los mecanismos fisiológicos de compensación puede alterar drásticamente la capacidad de tolerar un descenso de la capacidad sanguínea de transporte de oxígeno. Así como los niños y adultos jóvenes casi no presentan síntomas aún con una anemia severa, un mínimo o moderado descenso de la hemoglobina puede desencadenar una isquemia miocárdica o precipitar una insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, diabéticos e hipertensos.

La respuesta a la anemia también está influenciada por los requerimientos de oxígeno, ya que una masa celular roja que pudiera ser suficiente para una mujer adulta sedentaria podría ser inadecuada para una joven físicamente activa. Además, la actividad metabólica afecta la respuesta fisiopatológica; por ej., un paciente con hipotiroidismo con cifras de hemoglobina baja no presenta el aumento del gasto cardíaco y frecuencia cardíaca que caracterizan la anemia, de manera que su deficiente masa celular roja puede ser adecuada para cubrir las necesidades celulares, disminuidas por la insuficiente hormona tiroidea.

**Manifestaciones tegumentarias.** Además de la palidez, la piel puede perder tono y elasticidad, los cabellos pierden su brillo y firmeza, las uñas son frágiles y pueden tornarse cóncavas con estrías (coiloniquia). Las úlceras crónicas en las piernas pueden ser expresión de algunas anemias hemolíticas (drepanocitosis); la glositis en ciertas anemias carenciales.

**Manifestaciones neuromusculares.** La cefalea es un síntoma común y precoz en la mayoría de las anemias, así como mareos, tinnitus, astenia, calambres y dolores musculares. Cambios neurológicos de importancia pueden aparecer en la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B<sub>12</sub>, que produce desmielinización con neuropatía periférica y degeneración subaguda de las columnas dorsolaterales de la médula espinal (mielosis funicular). PICA: pagofagia (avidez por el hielo), geofagia (avidez por la tierra). También se señalan estados de psicosis aguda en pacientes con anemia megaloblástica, que es lo

que se conoce como psicosis megaloblástica o psicoanemia de Weil (paranoia, alucinaciones táctiles, desorientación, obnubilación y delirio). Últimamente se ha dado importancia a la función que cumple el hierro en el SNC en los niños, que es la síntesis, degradación y almacenamiento de neurotransmisores: serotonina, dopamina y GABA (sinaptogénesis de los neurotransmisores), imprescindibles para la mielinización del SNC de preferencia en el hipocampo y el área de la memoria. Por esta razón, el niño con anemia ferropénica puede presentar hipomielinización neuronal durante su desarrollo cerebral, lo que ocasiona alteraciones de su sistema dopaminérgico y deficiencias de enzimas relevantes para la memoria.

**Manifestaciones digestivas.** La anemia ferropénica o megaloblástica cursa con glositis y rágades, de igual forma es común ver pacientes que refieren anorexia, disfagia asociada a anillo esofágico, glositis y ferropenia (síndrome de Plummer-Vinson) y disfagia no asociada a membranas postcricoides (síndrome Paterson-Kelly); gastritis atrófica, cambios en el hábito intestinal (neoplasias); litiasis vesicular e ictericia (anemia hemolítica).

**Manifestaciones urinarias.** La proteinuria se observa en pacientes con anemia severa; en los individuos con anemia de células falciformes es frecuente encontrar isostenuria, hematuria microscópica y lesiones glomerulares (glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria a hipertrofia glomerular); hemoglobinuria paroxística nocturna y reacciones transfusionales; hemocromaturia en las anemias hemolíticas extravasculares (esferocitosis, anemia hemolítica autoinmune).

**Manifestaciones metabólicas.** La anemia severa cursa con un estado hipermetabólico. Es frecuente la pérdida de peso en el paciente anémico. La fiebre no es común, salvo en las crisis hemolíticas.

**Otras manifestaciones.** La presencia de petequias y equimosis sugiere la existencia de un trastorno de otra serie hematopoyética, frecuente en pacientes con neoplasias. Es importante determinar la presencia de esplenomegalia en todos los pacientes con anemia; su existencia puede ser debida a hipertensión portal (cirrosis hepática), trastornos hemolíticos, infecciones, enfermedades del tejido conectivo y trastornos neoplásicos.

## Laboratorio

Después de obtener la historia del paciente y llevar a cabo la exploración física adecuada se hacen los respectivos análisis de laboratorio. Inicialmente se efectúan los análisis ordinarios para determinar la anemia y valorar la producción y destrucción eritrocitaria. Estas pruebas incluyen hemoglobina y hematocrito, cuenta de eritrocitos y reticulocitos, cálculo de los índices eritrocitarios, evaluación del frotis de sangre periférica. Los análisis de rutina van seguidos de un protocolo de estudios específicos de diagnóstico que ayudan a ver claramente la fisiopatología de la anemia (ver capítulos referentes a recuentos celulares hematológicos, citometría hemática automatizada y frotis de sangre periférica).

## Clasificación de la anemia

La anemia se puede clasificar según tres grandes aspectos, morfológico, fisiopatológico y etiológico. El morfológico está asociado al diagnóstico, el fisiopatológico a los mecanismos que dan origen al trastorno y el etiológico a la orientación terapéutica. La combinación de los tres aporta la más certera orientación del origen, diagnóstico y tratamiento de las anemias. En este capítulo se hace referencia a los tres tipos de clasificación.

### Clasificación morfológica (índices eritrocitarios)

*Macrocítica megaloblástica.* Déficit de vitamina B<sub>12</sub>, déficit de ácido fólico, alteraciones de la síntesis de ADN (hereditario), alteraciones en la síntesis de ADN por drogas y síndrome mielodisplásico.

*Macrocítica no megaloblástica.* Reticulocitosis, hepatopatías, hipotiroidismo, embarazo y aplasia medular

*Microcítica hipocrómica.* Déficit de hierro, alteraciones en la síntesis de la globina, alteraciones en la síntesis de porfirina y del Hem, genéticas y anemias de las enfermedades inflamatorias (tardía).

*Normocítica normocrómica.* Sangrado agudo, anemias hemolíticas, mieloptosis y anemias de las enfermedades inflamatorias (en su fase inicial).

## Clasificación fisiopatológica

1. *Anemia arregenerativa o central (índice de producción eritrocitaria < 3)*
  - *Trastornos cuantitativos de la eritropoyesis: aplasia medular y anemia de las enfermedades crónicas*
  - *Trastornos cualitativos de la eritropoyesis: anemias carenciales y anemias diseritropoyéticas*
2. *Anemia regenerativa o periférica ((Índice de producción eritrocitaria > 3)*
  - *Hemorrágicas*
  - *Hemolíticas*

## Clasificación etiopatológica

1. *Pérdida de sangre*
  - *Aguda*
  - *Crónica*
2. *Anemia por insuficiente producción medular*

*Anemia por disminución global de la eritropoyesis*

*Deficiente disponibilidad de factores eritropoyéticos: vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico*

*Lesión de células madre medulares: aplasia medular y eritroblastopenias*

*Misceláneos: anemia de la enfermedad renal crónica, anemia de los trastornos endocrinos y anemia de las enfermedades inflamatorias*
3. *Anemia por disminución en la producción de hemoglobina*

*Síntesis deficiente del Hem: anemia ferropénica y sideroblástica (hereditaria y adquirida)*

*Síntesis deficiente de globina: talasemias*
4. *Anemia por pérdida excesiva de eritrocitos circulantes. Defectos intrínsecos del glóbulo rojo*

*Anormalidades de la membrana eritrocitaria:* esferocitosis hereditaria, ovalocitosis, acantocitosis y estomatocitosis

*Anormalidades de las enzimas glicolíticas:* deficiencia de *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (G-6-PD) y deficiencia de *piruvatoquinasa* (PK)

*Anemia por hemoglobina anormal:* anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías

*Defectos extrínsecos del glóbulo rojo*

Anemia hemolítica de origen inmunológico: por anticuerpos (anemia hemolítica autoinmune: idiopática, secundaria). Por isoanticuerpos (enfermedad hemolítica del recién nacido, reacciones transfusionales)

Daño mecánico sobre el eritrocito: anemia hemolítica microangiopática, hemoglobinuria de la marcha, prótesis valvulares y quemaduras

Secuestro por el sistema fagocítico-mononuclear: hiperesplenismo

Infecciones y tóxicos: paludismo, agentes químicos

Anemia posthemorragia aguda

## REFERENCIAS

- BAIN BARBARA J. Blood Cells: a practical Guide: Morphology of bloods cells. 4ª ed. Australia. Blackwell Publishing.; 2006. p. 61-163.
- BENCAIOVA G, BREYMANN C. Mild anemia and pregnancy outcome in a Swiss collective. J Pregnancy. 2014; 2014: 307-335.
- BEUTLER ET, LICHTMAN M, COLLER B.S. Platelet morphology, biochemistry, and function in: Williams Hematology. 5a ed. EEUU: McGraw Hill; 1995. p. 1161-1201.

- BUNN HF. Approach to the anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.p. 1020-1025.
- BENTLEY SA. An overview of Granulopoiesis. In: Koepke J (ed), Laboratory Hematology, Vol 1, Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1984.p. 143-152.
- Blood work. Howell-Jolly bodies in patients with chronic GVHD. Blood. 2009; 113 (10): 2125.
- BLOOD WORK. Progressive liver disease. Spurs cell anemia. Blood. 2009; 13(1): 5.
- Connor BH: A color atlas and instruction Manual of Peripheral Blood Morphology, Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.
- CILA J.I, ANDERSON AE. Regulatory T cells Autoimmunity. Currents opinion in Hematology. 2009; 16 (4): 274-2.
- DELVES PJ, ROITT IM. The immune system. N Eng J Med. 2000; 343 (1); 37-5.
- ETZIONI A: Integrins: the molecular glue of life. Hosp Pract. ([www.hosprract.com/issue/2000/03/etzioni.htm](http://www.hosprract.com/issue/2000/03/etzioni.htm)) retrived. 2002.
- GAILANI D, NEFF AT. Rare coagulation deficiencies. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi JI, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.p. 452-458.
- LÓPEZ BORRASCA A. Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. 1a ed. Ediciones Universidad Salamanca (España), 1992; III tomo.
- MANASCERO AR. Reporte gráfico del cuadro hemático. 1ª ed. Santa Fe de Bogotá, Ceja; 2000.p. 141-144.

- MARKS PW. Approach to anemia in the adult and child. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013.p. 546-552.
- YOUNG N.S, STANTON LG, HIGH AKATHERINE. Clinical Hematology. 1a ed. Canada. Editorial Mosby Selvier; 2006.p.
- RODAK, F.B. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. 2ª ed. Buenos Aires. Médico Panamericana; 2004.p. 884-889.
- ROMERO S HILDEBRANDO, CARABALLO AGUSTÍN. Recuentos celulares en: Romero S Hildebrando. Hematología práctica. Mérida-Venezuela: Consejo de Publicaciones ULA; 2011.p. 51-78.
- TANG H, CHEN S, WANG H and col. Receptors and the regulation of erythropoiesis in mice. Haematologica. 2009; 94:326-334.
- TURGEON M.L Hematología Clínica: teoría y procedimientos. México. Editorial el Manual Moderno; 2006. p. 602-608.

## ANEMIA POR DÉFICIT DE HIERRO

El déficit de hierro y la anemia por déficit de hierro es el estado en el cual el contenido del hierro corporal es menor de lo normal. Es el resultado final de un balance negativo de este metal. Representa la forma más común de anemia en los países desarrollados y en vías de desarrollo afectando a una población estimada de dos millones de personas. La anemia por déficit de hierro se presenta con diversos grados de severidad, desde cuadros leves y asintomáticos hasta cuadros severos con compromiso hemodinámico. Su desarrollo se produce en tres etapas: 1. Fase inicial o ferropenia prelatente 2. Fase de ferropenia latente, 3. Eritropoyesis ferropénica y anemia por déficit de hierro. *La depleción de hierro* es la etapa más temprana del déficit de hierro, por la cual el hierro de los depósitos está disminuido o ausente, pero la concentración sérica de hierro y las cifras de hemoglobina en sangre son normales. *La deficiencia de hierro sin anemia* es una etapa más avanzada del déficit de hierro, caracterizada por una disminución o ausencia del hierro en los depósitos con una concentración del hierro sérico y la saturación de la transferrina baja, sin anemia. *La anemia por déficit de hierro* es la etapa más avanzada del déficit de hierro. Se caracteriza por disminución o ausencia de los depósitos de hierro, concentración de hierro sérico baja, saturación de transferrina baja y cifras de hematocrito y hemoglobina disminuidas.

En lactantes y preescolares, el déficit de hierro es secundario a una dieta insuficiente de hierro. En las mujeres de edad fértil, la principal causa es debida a sangrados menstruales profusos (SMP), y en edades más avanzadas a leiomiomas y neoplasias uterinas. En los adultos, tanto en hombres como en mujeres (posmenopáusicas), el sangrado es de origen gástrico; p. ej., hemorroides, úlcera péptica, hernia de hiato, cáncer de colon y angiodisplasia. El hierro es un elemento esencial en la mayoría de los procesos fisiológicos del organismo humano y desempeña un papel relevante en el metabolismo energético celular en la transferencia de electrones (donadores

y receptores de electrones), interviene en el transporte del oxígeno y como catalizador en las numerosas reacciones necesarias para el desarrollo, diferenciación y proliferación celular. En los niños es causa de alteraciones en el crecimiento y el desarrollo intelectual. No obstante, el hierro también puede ser nocivo para los tejidos al catalizar la reacción que convierte el oxígeno en iones de peróxido (radicales libres) que lesionan la membrana celular, las proteínas y el ADN.

Los hallazgos hemoperiféricos de la anemia por déficit de hierro no son específicos y con frecuencia se confunden con otras enfermedades que cursan con una anemia microcítica hipocrómica, como, p. ej., talasemias, anemia de las enfermedades crónicas (AEC) o anemia de los procesos inflamatorios crónicos, anemia de los procesos inflamatorios agudos, anemia sideroblástica y anemia de la enfermedad renal. La baja concentración sérica de ferritina constituye un excelente indicador del déficit de hierro y la determinación de la protorfirina con zinc eritrocitaria es una prueba útil pero no específica. Existen otros análisis de laboratorio más sensibles y específicas; p. ej., el receptor soluble de la transferrina sérica y el índice receptor soluble de la transferrina-ferritina, pero por su alto costo no están disponibles en la mayoría de los centros hospitalarios.

## Metabolismo del hierro

En el hombre normal existe un equilibrio entre la absorción del hierro de los alimentos y su eliminación, por lo que hay un balance positivo en la absorción explicado por el incremento progresivo en los depósitos una vez finalizado el crecimiento. El hierro se pierde de forma continua a través de la descamación de las células epiteliales de la piel y el sistema digestivo. Su eliminación es urinaria: 1mg diario en un hombre adulto de 70 Kg de peso. La cantidad total de hierro en el organismo de un adulto normal es de 3 a 4 gramos. Las necesidades diarias de hierro para mantener la eritropoyesis son de 20 mg. Debido a su capacidad reactiva, el hierro nunca se halla en forma libre en el organismo, sino se encuentra unido a otras moléculas y distribuido en cuatro compartimientos, a saber: 1. *Hierro funcionante* (60-70%), es decir, 2.5 g, de los cuales 2 gramos forman parte de la hemoglobina y el resto en la mioglobina, citocromos, oxidasas, peroxidasas y catalasas. 2. *Hierro circulante* (<1%), transportado por la transferrina. 3. *Hierro de los depósitos*

(25-30%), en forma de ferritina (más abundante y lábil) o hemosiderina (es más estable y predomina en los casos de depósitos excesivos y patológicos de hierro; p. ej., hemocromatosis), y 4. *Hierro en el pool intracelular* (<1%), presente en las enzimas tisulares; p. ej., ribonucleótido reductasa, flavoproteínas o proteínas sulfuradas.

## Homeostasis

La homeostasis sistémica del hierro implica una apropiada absorción intestinal del hierro, niveles séricos adecuados para la eritropoyesis, un reciclaje eficaz del hierro procedente de los eritrocitos envejecidos y unos depósitos adecuados de hierro en el sistema mononuclear-fagocítico (SMF). La absorción del hierro es regulada por las células del epitelio intestinal, y en el control de sus depósitos intervienen varios compartimientos de distribución (hierro funcionante, circulante, depósito y pool intracelular) y tres proteínas de importancia funcional: en el transporte del hierro, la transferrina (Tf) en el depósito (ferritina) y en su utilización por las células (receptores de la transferrina). Recientemente se han descubierto nuevas proteínas que intervienen en la homeostasis del hierro, entre ellas la hepcidina.

*Hepcidina.* Es una hormona peptídica que se une a la ferroportina, única proteína transmembrana conocida que libera el hierro a la circulación y que está presente en los enterocitos y SMF. Es sintetizada en el hígado como respuesta a los niveles séricos de hierro, al grado de oxigenación tisular y a la actividad eritropoyética en la MO. Es eliminada por vía renal. La hepcidina activa la fosforilación de la ferroportina, provocando su internalización y degradación, y de este modo inactiva la ferroportina de la membrana basolateral del enterocito evitando que el hierro se libere a la circulación y sea eliminado por recambio de la mucosa intestinal. La hepcidina no solo regula la absorción del hierro intestinal, sino también la liberación del hierro almacenado en los depósitos, de preferencia en el SMF, ya que estas células tienen ferroportina presente en su membrana celular, lo cual regula su liberación, proceso que también está bloqueado por la hepcidina. En la anemia por déficit de hierro, los niveles de hepcidina se encuentran disminuidos, lo cual favorece la absorción del hierro a través del enterocito y su respectiva liberación de los depósitos hacia la circulación para ser utilizados en la síntesis de la hemoglobina.

Además de la hepcidina existen dos factores reguladores de la absorción: 1. El grado de solubilidad del hierro en la luz intestinal (a mayor solubilidad, mayor contacto con el enterocito y mayor absorción), que depende de factores externos exógenos tanto favorecedores como inhibidores de la absorción; p. ej., *favorecedores*: ácido clorhídrico, mucina, sales biliares, ácido ascórbico, sorbitol y fructuosa. *Inhibidores*: alcalinos, fosfatos, polifenoles o tanatos (café, té) fitatos (cereales), y 2. La velocidad del tránsito intestinal (a mayor velocidad, menor absorción).

*Absorción.* Un adulto en condiciones normales necesita 1 mg/día. Con una dieta habitual se ingieren 10 mg/día y se absorbe un 10%, pero podría llegar a absorberse hasta un 30% del hierro ingerido si existe un incremento en sus demandas. El recién nacido a término tiene una cantidad de hierro proporcional a su peso al nacimiento (75 mg por kilo de peso). El recién nacido tiene una alta concentración de hemoglobina, lo cual constituye una especie de reserva especial de hierro a esta edad (compartimento de la hemoglobina). A partir de este momento comienza a disminuir la cifra de hemoglobina (nadir fisiológico y un aumento del volumen sanguíneo como consecuencia de su acelerado crecimiento) de modo que a los 4 meses de edad, los valores de su hemoglobina sean iguales a los que tenía como recién nacido. En los dos meses subsiguientes, el lactante agota las reservas de hierro del SMF. A los 6 meses de edad ha duplicado su peso al nacer y ha agotado en su totalidad las reservas de hierro, siendo sus requerimientos totalmente dependientes de la alimentación.

La situación del recién nacido de pretérmino es diferente y más precaria. La cantidad de hierro del organismo es menor (70 mg por kilo de peso), puesto de manifiesto por una menor concentración de hemoglobina en el cordón umbilical y una menor cantidad del hierro en los depósitos en relación al niño a término, aunado a una ganancia de peso en su primer año de vida, lo cual explica por qué el recién nacido de pretérmino agota sus reservas de hierro a los 3 meses de edad y debe ser suplementado con sales de hierro el resto de su primer año de vida.

La absorción del hierro ocurre en todo el tracto intestinal, en especial en la mucosa intestinal del duodeno y yeyuno proximal. Aproximadamente el 30% se absorbe de forma rápida como hierro heno; posee mayor indisponibilidad porque es soluble en el pH

alcalino del duodeno, en donde se absorbe en forma de complejo de hierro-porfirina (carne y pescados) a través de una proteína transportadora denominada proteína transportadora del hem-1 (HCP1); el hierro restante, bajo la forma de hierro férrico o no homínido (p. ej., vegetales), se absorbe con mayor dificultad, ya que no es soluble en el pH alcalino del duodeno, por lo cual debe solubilizarse (estómago) formando complejos con aminoácidos, y una vez ya en el duodeno se une a la reductasa férrica, donde el hierro es reducido (ferroso) y transportado dentro los enterocitos. El hierro ferroso ingresa al enterocito (borde apical) por medio de una proteína transportadora de metales divalentes-1 (DMT-1), ya en el interior del enterocito se escinde del anillo de protoporfirina a través de la *hemooxigenasa*, que se encuentra en la fracción microsomal del enterocito duodenal implicada en la absorción del hierro hemínico, y dependiendo de las necesidades se deposita como ferritina o pasa a la circulación. En este caso traspasa la membrana basolateral del enterocito a través de otro transportador denominado ferroportina con la ayuda de dos ferroxidasas, la ceruloplasmina y la hefaestina. Estas ferroxidasas participan en la oxidación del hierro para su unión a la transferrina, que es la forma en que el hierro circula por el organismo hacia los lugares de sus depósitos, donde se almacena bajo la forma de ferritina o hemosiderina (Fig. N° 1).

*Transporte.* El hierro procedente de la mucosa intestinal se une a la transferrina del plasma y es distribuido por todo el organismo. La transferrina es una  $\beta$  globina con dos sitios de unión para las moléculas de hierro férrico. Su función es transportar el hierro soluble y evitar la toxicidad de los radicales libres del hierro. Existen tres formas de transferrina según los dos sitios de unión al hierro; así, tenemos: la apotransferrina (libre de Fe), la monotransferrina (una molécula de hierro férrico) y la ditransferrina (dos moléculas de hierro férrico). Su saturación depende de la cantidad de hierro disponible; por lo general, el 30-35% de la transferrina se halla saturada por el hierro. La concentración plasmática de transferrina varía entre 250-450 mg/dl, aunque en la práctica clínica, en su lugar se suele utilizar la *capacidad total de fijación del hierro* (CTFH). La concentración del hierro sérico es de 70 a 201  $\mu$ /dl y casi todo (95%) se combina con la transferrina, por lo cual, esta se encuentra saturada en una tercera parte con hierro.

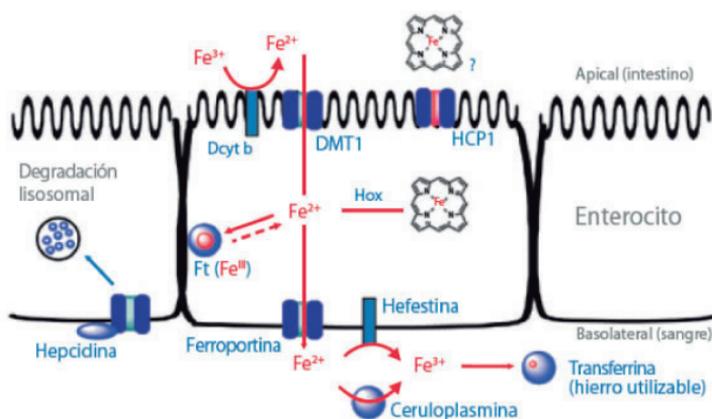


FIGURA N° 1. Mecanismo de absorción del hierro Hemo y no Hemo por los enterocitos en el duodeno. Dcytb (Citocromo b duodenal), HCP-1 (Proteína transportadora de Hemo 1), DMT-1 (Transportador de metales divalente 1), Hox (Hemo oxigenasa), F (Ferritina). Adaptado por Ingley et al. 2004

*Utilización.* El hierro entra en la célula previa unión de la transferrina al receptor de la transferrina (TfR), presente en numerosas células del organismo. La síntesis del TfR está inversamente ligada a la ferritina y es activada por la ferropenia e inhibida por el grupo heme. La afinidad del TfR por la transferrina depende del grado de saturación de esta, de manera que es mínima para la apotransferrina y máxima para la ditransferrina. La utilización del hierro transferrínico por las células se efectúa en seis etapas: 1. Formación del complejo transferrina-receptor de la transferrina (Tf-TfR). 2. Fusión de varios complejos Tf-TfR e internalización por endocitosis, con formación de un endosoma. 3. Fusión del endosoma con una vesícula lisosómica y formación de una vesícula ferritínica. 4. Liberación del hierro hacia el citoplasma facilitado por la DMT-1. 5. Desplazamiento de la vesícula ferritínica libre de hierro hacia la superficie de la célula. 6. Liberación de la apotransferrina hacia el plasma por exocitosis y reconstitución de los TfR para ser reutilizados (Fig. N° 2).

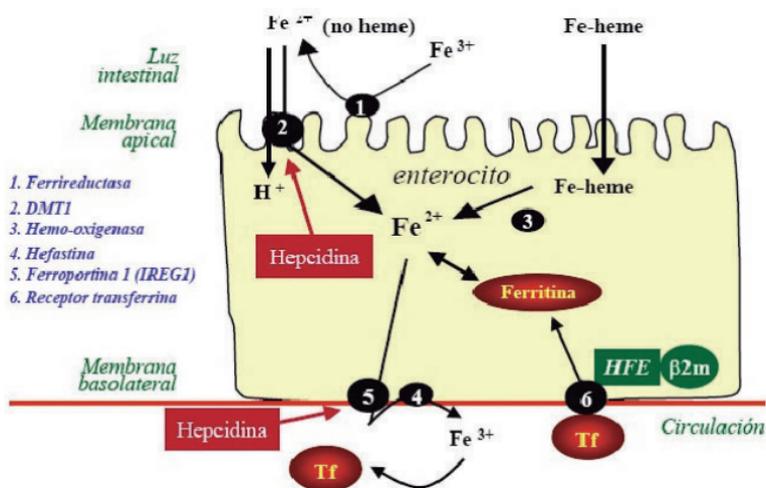


FIGURA N° 2. Ingreso del complejo transferrina-hierro al interior del normoblasto para la síntesis de hemoglobina. Martín Villarroel Mareño MD. Doctorando Inmunología. Experto en Docencia Universitaria (UAH Madrid, España). Especialista en Gestión de la Investigación (UPV España). Docente titular. Cátedra de Fisiología-Biofísica. Facultad de Medicina. UMSA. La Paz. Bolivia

Aunque muchos tejidos expresan receptores de la transferrina, estudios genéticos han demostrado que solo los precursores eritroides, linfoides y las células neuroepiteliales son estrictamente dependientes de la transferrina. Para formar el grupo heme, el hierro debe atravesar la membrana mitocondrial mediante un importador recientemente identificado como mitoferina (SLC25A37). También existe un mecanismo de entrada del hierro directamente desde los macrófagos a los eritroblastos mediante un proceso de invaginación- endocitosis. Una vez en el interior del eritroblasto, el hierro es utilizado en su mayor parte (80%) para la síntesis de la hemoglobina, y el resto (20%) se deposita en el citoplasma en forma de ferritina y hemosiderina. Los eritroblastos con hierro citoplasmático se denominan sideroblastos y representan alrededor del 20-60% del total de eritroblastos.

*Depósitos.* El hierro de los depósitos se halla bajo la forma de ferritina o de hemosiderina. La ferritina es una glucoproteína

esferoidal constituida por 24 subunidades con una cavidad central que puede albergar hasta 4.500 átomos de hierro en forma de agregados de hidróxido fosfato férrico. Una cantidad muy pequeña de ferritina se glucosila y se libera al suero. Aparte de su utilidad como indicador semicuantitativo de las reservas de hierro, el papel biológico de la ferritina sérica se desconoce (Fig. N° 3).

La ferritina es también el precursor de la hemosiderina, un agregado heterogéneo de hierro. Es un compuesto insoluble con mayor contenido en hierro que la ferritina pero lento recambio metabólico. A diferencia de la ferritina, forma agregados que pueden observarse mediante la tinción de Perls. Prácticamente todas las células del organismo contienen ferritina, en especial los eritroblastos y el SMF. El hierro en los depósitos se distribuye en cantidades similares entre los macrófagos de la médula ósea, bazo, hígado y músculo.

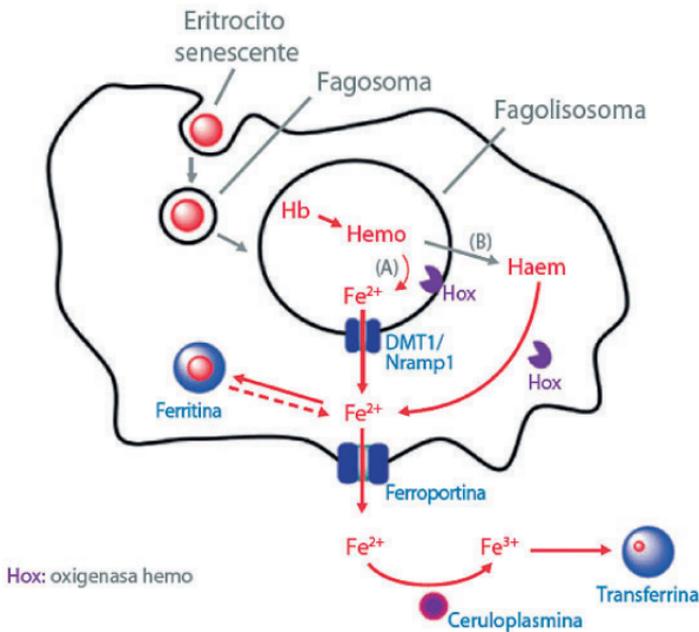


FIGURA N° 3. Depósito y reciclaje del hierro por el SMF. La degradación de grupo hemo por Hox ocurre en el fagolisosoma (A) o en el citosol (B). Adaptado por Beaumont y col. 2005

*Síntesis de la hemoglobina.* La síntesis de la hemoglobina se lleva a cabo dentro de los eritrocitos, en la etapa de normoblasto policromatófilo. El ingreso del hierro proveniente de la transferrina se combina con el anillo de la protoporfirina por medio de una enzima de síntesis mitocondrial llamada *ferroquelatasa*, la cual incorpora el hierro en forma ferrosa. La protoporfirina es sintetizada en la mitocondria a partir del succinil-CoA y glicina para formar el grupo Hemo. Este se une a la globina para formar una molécula de hemoglobina (Fig. N° 4).

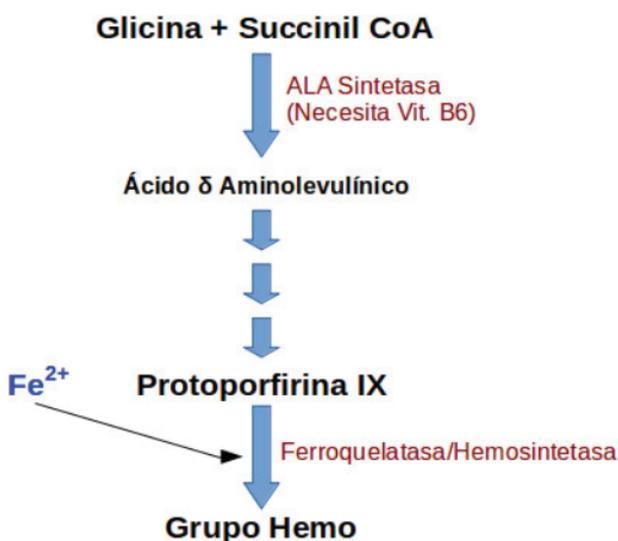


FIGURA N° 4. Síntesis de la hemoglobina en el eritrocito. Sánchez F, Hernández N, Castillo R. Hematología Básica. 1 ed. Madrid, España: IDEPSA; 1989

## Etiología

Las pérdidas fisiológicas del hierro son mínimas (aproximadamente 1-2 mg/día) y son compensadas por la ingesta, con una limitada capacidad de absorción. Por ello, las pérdidas de hierro o el aumento en sus demandas favorecen la ferropenia. Además, el hierro se encuentra en una alta concentración en los eritrocitos, por lo que el sangrado continuo y crónico constituye una causa frecuente de déficit de este metal. Entre las cinco principales causas de déficit de hierro tenemos:

*Disminución en la ingesta.* Es la causa de mayor frecuencia en los países subdesarrollados. En los países desarrollados es secundaria a dietas inadecuadas; p. ej., anorexia nerviosa, bulimia, dietas muy rigurosas, personas en condiciones socioeconómicas paupérrimas y dietas a base de “comidas rápidas”.

*Disminución en la absorción.* La aquilia gástrica disminuye la absorción del hierro bajo la forma férrica proveniente de los alimentos de origen vegetal, en cambio, no se afecta la absorción del hierro hemínico ni las sales ferrosas. La infección por *H. pylori*, incluso en ausencia de sangrado, puede conducir a una anemia por déficit de hierro y una mala respuesta a la ferrotterapia oral, y su eliminación lleva a la corrección de la anemia. El *bypass* gástrico por obesidad mórbida, por existir una menor cantidad de ácido gástrico y, por ende, una menor absorción del hierro en el duodeno. La enfermedad celiaca también es causa de malabsorción del hierro, a tal punto que la anemia puede ser el primer signo clínico de la enfermedad. Parásitos (*Giardia lamblia*) y fármacos (antiácidos e inhibidores de la bomba de protones).

*Aumento en los requerimientos del hierro.* Son lo que se producen durante la infancia, la adolescencia, la lactancia y el embarazo. Los requerimientos de hierro en el lactante se depletan a partir de los 6 meses de edad debido a un aumento en las demandas por su crecimiento acelerado. Durante este periodo, el niño absorbe de 0.4 a 0.6 mg de hierro de la dieta, por lo que se requiere una ingesta diaria de hierro de 1 mg para lograr esa absorción, cantidad difícil de lograr sin los suplementos de hierro. Los adolescentes de 11 a 14 años, debido a su crecimiento acelerado, requieren un balance positivo de este metal, alrededor de 0,5 mg/día en niñas y 0.6 mg/día en niños. Al final de esta etapa, los requerimientos del hierro en las niñas que inician la menarquia se incrementan a 2-3 mg/día. En el embarazo, los requerimientos en el segundo y tercer trimestre no son compensados con el hierro de la dieta, lo cual necesita ser suplementado con sales ferrosas aun cuando exista una mayor biodisponibilidad de este. Los requerimientos son de 3 - 7.5 mg/día.

*Aumento en las pérdidas de hierro.* El sangrado crónico, intermitente y en pequeñas cantidades, constituye la causa principal de déficit de hierro en los adultos. Los principales sitios de sangrado son: gástrica; p. ej., hemorroides, esofagitis por reflujo, varices esofágicas, úlcera péptica, AINES y neoplasias. Los *parásitos*

*intestinales* pueden provocar sangrado, bien por ser hematófagos o provocar lesión de la mucosa intestinal, como, p. ej., el *Trichura*. El sangrado producido por *Ancylostoma* es proporcional al número de parásitos y a la cantidad de huevos por heces, siendo más ávido el *Ancylostoma duodenale*. El sangrado es importante como causa de anemia, y una infestación leve de 100 parásitos de *Necator americanus* o 20 de *Ancylostoma duodenale* es capaz de producir una pérdida de 1.4 mg de hierro, cantidad que supera a la aportada en la dieta diaria. *Ginecológica*. Los sangrados menstruales profusos constituyen la principal causa de déficit de hierro en las mujeres en edad fértil y la presencia de leiomiomas y neoplasias uterinas en mujeres de mayor edad. *Renales*. Hematuria microscópica, hemoglobinuria en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), pacientes con lesión renal crónica (LRC) y en el tratamiento con eritropoyetina (EPO). La prevalencia de la anemia se incrementa con cada estadio de LRC y es patognomónica en la fase final de la enfermedad renal. El déficit de EPO coexiste con del hierro, bien sea por una disminución en la absorción intestinal, por sangrado durante la hemodiálisis o una mayor incorporación del hierro a la hemoglobina por acción de la EPO. *Sangrados iatrogénicos*; p. ej., controles sanguíneos continuos durante la estancia hospitalaria, sangrías terapéuticas en la policitemia vera o eritrocitosis secundarias adquiridas. *Pulmonares*. hemosiderosis pulmonar, telangiectasia hereditaria, hemoptisis, infecciones (abscesos, tuberculosis pulmonar), neoplasias.

*Defectos genéticos*. Se han descrito defectos genéticos como una causa de anemia ferropénica, en especial en los pacientes que cursan con una anemia microcítica hipocrómica y no responden a la terapia instaurada, entre las cuales tenemos las mutaciones en los genes que codifican DMT1 (SLC11A2) y la glutarredoxina (GLRX5) relacionadas con anemia microcítica hipocrómica autosómica recesiva. Dos formas genéticas de anemia por déficit de hierro con una sobrecarga de hierro fuera de la eritrón: el déficit de transferrina y el déficit de ceruloplasmina. Anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA) debida a un defecto en el gen de una proteasa que interviene en la regulación de la hepcidina (TMPRSS6).

## Manifestaciones clínicas

Está compuesta por la clínica del síndrome anémico, la del síndrome ferropénico y la derivada de la causa de la anemia. De

igual modo, siempre hay que considerar la edad del paciente, las comorbilidades y la velocidad de instauración del cuadro. *Síndrome anémico*. Los síntomas suelen ser insidiosos, progresivos y de lenta instauración, por lo que suele ser bien tolerada, sobre todo en pacientes jóvenes, y con frecuencia es un hallazgo casual. Síntomas generales: Cefalea, mareos, acúfenos, visión de moscas volantes, vértigo y labilidad emocional. Síntomas cardiacos: taquicardia, soplos funcionales, disnea y angina. Síntomas musculares: fatiga muscular (disminución de la alfa-glicerol-fosfatasa y aumento del ácido láctico). Inmunidad e infección: existe una mayor susceptibilidad a las infecciones en los pacientes con déficit de hierro, en especial a *Salmonella* y estreptococos. Se han descrito varias anormalidades en la respuesta inmunitaria: disminución en la inmunidad celular y un déficit en la capacidad bactericida por el SMF (mieloperoxidasa), así como una disminución de los linfocitos T circulantes (CD4, CD8) e interleucinas 1 y 2. *Síndrome ferropénico*. *Cambios epiteliales*. Piel y faneras (caída del cabello, puntas de cabellos abiertas, coiloniquia). Cavidad bucal (rágades, estomatitis angular, glositis). Ojos (escleróticas azules). Esófago. (síndrome de Plummer-Vinson (disfagia asociada a membranas poscricoides) y Paterson-Kelly (disfagia sin membranas poscricoides). Estómago (gastritis atrófica, con una disminución en la producción del ácido clorhídrico y, por ende, una disminución en la absorción de hierro.) *Alteraciones neurológicas*. Síndrome de PICA. Es la ingesta de alimentos poco comunes; p. ej., tierra (geofagia), carbón, hielo (pagofagia), cal, arcilla, tiza, papel, heces o un apetito anormal por sustancias no nutritivas que podrían ser consideradas alimentos (harina, patata cruda, almidón); se presenta en todas las edades, su duración debe ser superior a un mes de evolución; por lo general está relacionado con alteraciones en el desarrollo mental; su mayor prevalencia se da en países subdesarrollados y mujeres embarazadas. Déficit cognoscitivo. El déficit de hierro está asociado con una hipomielinización neuronal durante el desarrollo cerebral, con alteraciones en la síntesis y en el depósito de neurotransmisores (serotonina, dopamina y GABA) esenciales en la mielinización cerebral (hipocampo y área de la memoria). Intolerancia al frío (aumento en la eliminación urinaria de catecolaminas, aumento de la norepinefrina sérica y una disminución en la transformación de la tiroxina en triyodotiroxina). *Trastornos físicos*. Los niños con anemia severa y de larga duración presentan trastornos en el esqueleto similares a los observados en las anemias hemolíticas, secundarios a una expansión de la MO.

Se observa una disminución en el espesor de las tablas óseas y un aumento del tejido esponjoso. Se describen alteraciones en el crecimiento pondoestatural. (Figs. 5 y 6).



FIGURA N° 5. Palidez en la conjuntiva. A. Normal. B. Palidez



FIGURA N° 6. Alteraciones en faneras. Uñas frágiles, coiloniquia

## Diagnóstico

La historia clínica completa, los estudios hemoperiféricos, los índices eritrocitarios de Wintrobe y el examen del frotis de la sangre periférica proporcionan normalmente el diagnóstico de presunción de una anemia por déficit de hierro. El diagnóstico es clínico y de laboratorio. *Clínico.* Las manifestaciones clínicas previamente señaladas. *Laboratorio.* Ninguna de las pruebas disponibles para la determinación del déficit de hierro es exacta en su totalidad, por lo que se sugiere practicar varios análisis de laboratorio con la finalidad de corregir los errores propios de los métodos empleados y las alteraciones de los resultados originados por otras causas patológicas. El diagnóstico en la anemia por déficit de hierro tiene dos objetivos básicos: el diagnóstico de la ferropenia y el

diagnóstico etiológico. Este último es esencial, ya que; p. ej., una anemia ferropénica puede ser la primera manifestación de una neoplasia gástrica. Para confirmar la anemia por déficit de hierro se dispone de varias pruebas de laboratorio, entre ellas:

*Estudios hemoperiféricos.* Disminución del hematocrito, hemoglobina y reticulocitos, Coombs directo negativo. Glóbulos blancos. Normales. Recuento diferencial. Distribución normal Plaquetas. Normales o aumentadas (sangrado).

*Frotis de la sangre periférica. Serie roja.* Anisocitosis: microcitosis, hipocromía. Poiquilocitosis: punta de lápiz, dianacitos, eliptocitos, purocitos, anulocitos. Punteado basófilo. *Serie blanca.* Cantidad, morfología y distribución normal. *Serie plaquetaria.* Cantidad normal o aumentada.

*Índices eritrocitarios de Wintrobe.* En especial, el volumen corpuscular medio (VCM) y la concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), que están disminuidos, el índice de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), que está aumentado. El análisis morfológico de la sangre periférica confirma anisocitosis (microcitosis), hipocromía y poiquilocitosis.

*TIBC O CTFH (VN= 300 a 360  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ).* Capacidad total de unión (fijación) del hierro a la transferrina, cada gramo de transferrina puede unir a 1,25  $\mu$  de hierro y, por consiguiente, existe suficiente cantidad de transferrina en el plasma para combinar con 300 a 360  $\mu\text{g}/\text{dl}$  de hierro por decilitro de plasma.

*Porcentaje de saturación de la transferrina.* La transferrina es una globulina transportadora de hierro desde el intestino hasta los sitios de utilización. La concentración del hierro sérico es de 70 a 201  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y casi todo este hierro (95%) se combina con la transferrina, por lo cual esta se encuentra saturada en una tercera parte con hierro, pero en la anemia por carencia de hierro cae por debajo del 16% de la saturación total; no obstante, queda libre el resto de la transferrina y como resultado hay un incremento de ella. El porcentaje de saturación de la transferrina se obtiene al dividir la concentración sérica de hierro (x100) entre la TIBC

*Hierro sérico (VN= 70 a 201  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ).* Es la cantidad de hierro sérico circulante unido a la transferrina.

*Concentración de ferritina plasmática.* Constituye un excelente indicador de los depósitos de hierro sustituyendo al estudio de la MO como prueba estándar para el diagnóstico del déficit de hierro. La concentración de ferritina varía entre los 40 y 200 ng/ml en los sujetos sanos, y se encuentra aumentada en situaciones de sobrecarga férrica y en los estados inflamatorios. Los valores bajos de ferritina sérica indican un déficit de hierro, no existiendo otra enfermedad con tales hallazgos. Una ferritina sérica inferior a 30-40 ng/ml indica déficit de hierro, con una sensibilidad del 92-98% y una especificidad del 98%. Sin embargo debe tenerse en cuenta que la ferritina es un reactante de fase aguda y puede verse incrementada en situaciones de infección, inflamación y cáncer. Por ello, en pacientes con presencia concomitante de un estado inflamatorio y un déficit de hierro, la ferritina puede tener un valor “falsamente” normal, habiéndose descrito ferropenia con cifras de ferritina de 60 y hasta 100 ng/ml. Hierro sérico disminuido, TIBC aumentada e índice de saturación de la transferrina (IST) disminuidos orientan hacia un déficit de hierro.

*Receptor soluble de la transferrina.* (VN.1.25- 2.75 mg/L) El receptor soluble de la transferrina (sTfR) proporciona una medida cuantitativa del total de la actividad eritropoyética, dado que su concentración en suero es directamente proporcional a la actividad eritropoyética e inversamente proporcional a la disponibilidad del hierro en el tejido. En los pacientes con déficit de hierro, sus valores aumentan cuando disminuyen los valores séricos del hierro. También está aumentado en la anemia hemolítica y disminuido en la aplasia medular y la anemia de la enfermedad inflamatoria crónica.

*Índice receptor soluble de la transferrina-ferritina.* El cálculo del cociente entre el sTfR (expresado en mg/l) y la ferritina (expresada en µg/l) es útil para evaluar los depósitos de hierro en estudios epidemiológicos y para distinguir entre una anemia por déficit de hierro y una anemia de la enfermedad inflamatoria crónica. Concretamente, un índice superior a 2 sugiere la primera y un índice inferior a 1 la segunda.

*Determinación de zinc-protoporfirina eritrocitaria (< 75 µg/dl).* El último paso en la síntesis del heme es la unión del hierro a la protoporfirina IX. En ausencia de hierro, la protoporfirina IX se unirá al zinc. Aparte de la anemia por déficit de hierro, niveles elevados

pueden observarse en la anemia de la enfermedad inflamatoria crónica y en la intoxicación por plomo.

*Contenido de hemoglobina en los reticulocitos (CHr).* En los pacientes con anemia por déficit de hierro, el CHr disminuye tras el inicio de la eritropoyesis por la falta de incorporación del hierro a los reticulocitos. Es un parámetro sensible y precoz de ferropenia, pero inespecífico (VN. 27-30 pg).

*Estudio de la médula ósea.* La evaluación de los depósitos de hierro mediante la tinción de Perls en la médula ósea solo está indicada en casos excepcionales cuando los análisis de laboratorio previamente señalados no han sido concluyentes.

## Diagnóstico diferencial

La causa patológica más frecuente de confusión con respecto a la anemia por déficit de hierro es la talasemia menor, confusión esta que determina con frecuencia tratamientos prolongados con sales de hierro. La anemia de las enfermedades inflamatorias crónicas o AEC es otro diagnóstico alternativo frecuente. Para un correcto enfoque diagnóstico hay que tener en cuenta la presentación clínica, los estudios hemoperiféricos, el frotis de la sangre periférica y otros análisis de laboratorio (tabla 1). Las principales enfermedades a considerar son las siguientes:

*Talasemia.* Por lo general hay antecedentes familiares de la enfermedad. Es característico encontrar un aumento de los eritrocitos, anemia microcítica, ferritina sérica normal y hemoglobina A<sub>2</sub> aumentada (electroforesis de hemoglobina) en los pacientes con betatalasemia.

*Anemia sideroblástica.* Cursa con hipocromía, microcitosis y, en especial, anisocromía. Los parámetros del metabolismo del hierro no se corresponden con ferropenia. El diagnóstico se establece por la demostración de los sideroblastos en médula ósea con la tinción de Perls. Las formas más comunes son adquiridas, ya sean inducidas por fármacos (isoniacida), metales (plomo) o debidas a un síndrome mielodisplásico.

*Anemia de las enfermedades inflamatorias crónicas.* El diagnóstico suele ser difícil, ya que el hierro sérico (IS), la TIBC, el IST, la ferritina y la determinación de zinc protoporfirina eritrocitaria

(ZPP) pueden no diferenciarlos claramente. En este tipo de anemia, tanto el IS, TIBC están disminuidas, con un nivel normal o elevado de ferritina, en contraste con la anemia ferropénica. Para ello se determina el índice sTfR-ferritina y los niveles de hepcidina. Cuantificar los reactantes de fase aguda; p. ej., la velocidad de sedimentación globular, el fibrinógeno y la proteína C reactiva, pueden servir de ayuda cuando se trata de una anemia de la enfermedad inflamatoria crónica.

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de la anemia por déficit de hierro

	Anemia déficit de hierro	Anemia enf. crónica	Talasemia	Anemia sideroblástica
VCM	B	N o B	B	B o N o A
ADE	A	N o A	N	A
IS	B	N	N o	N o A
Ferritina	B	N o A	N o A	N o A
STfR	A	N o B	N o B	N o B
CHr	B	N	B	N o A

N normal. B bajo A alto. ADE. Amplitud de distribución eritrocitaria. IS. Hierro sérico. STfR. Receptor soluble de la transferrina. CHr. Contenido en hemoglobina en los reticulocitos

## Tratamiento

El tratamiento de la anemia por déficit de hierro incluye el tratamiento etiológico (prioritario), el tratamiento sustitutivo con sales ferrosas y, en el caso de anemia severa, la posibilidad de corregir la anemia mediante la transfusión de concentrado globular de eritrocitos. En este último aspecto hay que señalar que esta última indicación no la sugiere la cifra de hemoglobina sino la clínica del paciente. Es frecuente que pacientes jóvenes, especialmente mujeres, presenten cifras bajas de hemoglobina (5g/dl) con una adecuada tolerancia clínica, lo que contraindica la transfusión. No obstante, sí estará indicada en pacientes con anemia severa con inestabilidad hemodinámica o signos de isquemia, que por lo general corresponden a sangrado activo.

Para iniciar el tratamiento debe definirse la causa del déficit de hierro y, por ende, corregirla. Si se efectúa un tratamiento en la forma adecuada y no se obtiene la respuesta esperada, debe replanearse el diagnóstico.

En relación con el tratamiento sustitutivo, la elección del fármaco con sales ferrosas va a depender de la severidad de la anemia y de la capacidad del paciente para tolerar la vía oral. Dado que el tratamiento por vía oral es simple, barato y no tóxico, todos los pacientes con déficit de hierro deben ser medicados con fármacos de administración oral. El tratamiento parenteral es más complejo, costoso y puede estar asociado con graves reacciones adversas.

*Sales ferrosas.* Las sales de hierro deben ser ingeridas con el estómago vacío (ayunas), lo cual permite que los ácidos gástricos promuevan la unión del hierro con los aminoácidos, azúcares y vitamina C, lo cual protege la oxidación del hierro férrico en el duodeno proximal permitiendo el tránsito hacia el duodeno distal y yeyuno proximal, donde la ferorreductasa permite su absorción en el enterocito. Por su parte, la ingesta de sales de hierro con vitamina C favorece su absorción, ya que reduce el hierro férrico a ferroso formando un complejo ascorbato férrico muy estable. La biodisponibilidad de las sales de hierro es una condición indispensable para que el hierro se absorba de una manera adecuada, siendo mejor la absorción en la forma ferrosa que en la férrica. El porcentaje de absorción disminuye en forma progresiva en relación con las dosis empleadas, de ahí la recomendación de fraccionar las dosis en tres tomas. En la anemia severa, la absorción intestinal del hierro está aumentada (20%), y a medida en que se normalizan las cifras de hemoglobina, la absorción disminuye (5%). Cuando las cifras de la hemoglobina son inferiores a 10 g/dl, el 80-90% del hierro absorbido es utilizado por los eritroblastos en la MO para sintetizar la hemoglobina; en cambio, cuando las cifras de la hemoglobina son superiores a 11 g/dl, el hierro absorbido es depositado en el SMF.

La finalidad del tratamiento sustitutivo es corregir la anemia y reconstituir las reservas orgánicas de hierro. De preferencia deben usarse sales ferrosas a sabiendas de que las diferentes sales tienen diversa concentración de hierro elemental. El tratamiento sustitutivo desde el punto de vista académico y práctico se enfocará por separado en la población de riesgo, es decir, los pacientes pediátricos

y los pacientes adultos. Pediatría. Existen dos modalidades de tratamiento, el preventivo y el terapéutico.

*Preventivo.* Es la modalidad de tratamiento de mayor importancia, ya que la causa más común de déficit de hierro en este grupo etáreo es la nutricional (carencial). Aunado al tratamiento sustitutivo, lo esencial es la instauración de una dieta con alimentos ricos en hierro que sean de uso común a la edad. En la etapa de lactante está indicada la leche fortificada, en su ausencia está indicado el tratamiento sustitutivo con sales ferrosas durante el primer año de vida. La dosis a usarse es de 3-4 mg de hierro elemental por kilo de peso/ día por 3-6 meses.

*Terapéutico.* La dosis indicada es de 5-7 mg de hierro elemental por kilo/ día, fraccionada en 3 tomas diarias, alejadas de las comidas (preferible una hora previa a las comidas) y administrada con agua o jugos cítricos. La duración del tratamiento dependerá de los resultados obtenidos, es decir, mejoría clínica, estabilización de las cifras de la hemoglobina dentro del rango normal y la desaparición de la microcitosis, hipocromía y poiquilocitosis en el frotis de la sangre periférica. Es en este momento cuando se reduce la dosis del hierro (elemental) a la mitad y se mantiene por un lapso de tiempo de 2-3 meses con la finalidad de reponer los depósitos. Es primordial indicar una dieta con alimentos ricos en hierro hemínico (carne, pollo, pescado y vísceras).

En los pacientes adultos, el aporte mínimo es de 100 a 200 mg de hierro elemental/día, cantidad suficiente para corregir las cifras de hemoglobina y restaurar los depósitos. Si la absorción oral es adecuada y tolerable se prescriben 200 mg de hierro elemental tres veces al día y un aumento de la dosis en forma progresiva hasta llegar a 600 mg/día. Esta dosis aportará más de un 50% de hierro elemental necesario para una respuesta medular máxima y sostenida, a sabiendas de que se absorbe solo el 30% de la dosis administrada. El tratamiento tiene una duración de 3-6 meses después de que las cifras de hemoglobina estén dentro del rango normal con el objeto de restaurar los depósitos.

*Hierro parenteral.* Aunque se han utilizado fármacos por vía intramuscular, en la actualidad están en desuso debido a una mayor eficacia, tolerancia y menores efectos colaterales (anafilaxia) de los nuevos fármacos para administración intravenosa. El hierro

parenteral no corrige la anemia por déficit de hierro con mayor rapidez que cuando se administra por vía oral. La dosis sugerida es de 100 a 200 mg, 1 a 3 veces por semana. La dosis total del hierro a administrarse se calcula mediante la siguiente fórmula:

Dosis (mg):  $[\text{Hb deseada (g/dl)} - \text{Hb del paciente (g/dl)}] \times \text{peso corporal (Kg)} \times 2.4 + 500 \text{ mg}$  (para reponer los depósitos)

Solamente existen cuatro indicaciones para la administración del hierro por vía parenteral, a saber: 1. Intolerancia digestiva y comprobada para los fármacos de administración oral. 2. Síndrome de malabsorción. 3. Hemorragias severas y persistentes (neoplasias). 4. Enfermedad gastrointestinal que pueda exacerbarse por el efecto irritante del hierro (Colitis ulcerosa, diverticulitis).

Criterios de respuesta. Son clínicos y de laboratorio. *Clínicos.* Síntomas como cefalea, fatiga, PICA, disfagia orofaríngea desaparecen a los pocos días de instaurado el tratamiento sustitutivo. A los 3 meses desaparece la depapilación lingual y la coiloniquia a los 3-6 meses. *Laboratorio.* Aumento porcentual de los reticulocitos, alcanzando el acmé a los 7-10 días de iniciado el tratamiento. La hemoglobina aumenta 0.5 g/dl por semana hasta alcanzar los rangos normales según la edad y sexo en 6 semanas. La ferritina sérica e IST se normalizan a las 3 semanas.

## REFERENCIAS

- AUERBACH M AND ADAMSON J. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *American Journal Hematology.* 2016; 91(1):31-38.
- AVNI T, BIEBER A, GROSSMAN A, *et al.* The safety of intravenous iron preparations: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:12-23.
- BARTNIKAS, T.B. & FLEMING, M.D. (2012) Hemojuvelin is essential for transferrin-dependent and transferrin-independent hepcidin expression in mice. *Haematologica.* 2012;97: 189-192.

- CAU M., GALANELLO, R., GIAGU, N. & MELIS, M.A. Responsiveness to oral iron and ascorbic acid in a patient with IRIDA. *Blood Cells, Molecules & Diseases*. 2012; 48: 121–123.
- CLARA CAMASCHELLA. How I manage patients with atypical microcytic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2012;160: 12–24.
- CONGDON E, WESTERLUNJD B, ALGARIN C, *et al*. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr*. 2012;160:1227–1233.
- GONZÁLEZ DE VILLAMBROSIA, J. NÚÑEZ, B. GONZÁLEZ MESONES Y A. Insunza. *Medicine*. 2012; 11(20):1202-11.
- GANZ T. Hcpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-33.
- MILLER CM, RAMACHANDRAN A, CARVALHO A J. The impact of postpartum hemoglobin levels on maternal quality of life after delivery: a prospective exploratory study. *Ann Hematol*. 2016; 95:2049–2055.
- HETZEL D, STRAUSS W, BERNARD K, *et al*. A phase III, randomized, open-label trial of ferumoxytol compared with iron sucrose for the treatment of iron deficiency anemia in patients with a history of unsatisfactory oral iron therapy. *Am J Hematol* 2014;89:646–650.
- MARTIN A, THOMPSON AA. Thalassemias. *Pediatr Clin NorthAm*. 2013;60(6):1383–91.
- MACDOUGALL IC, BOCK AH, CARRERA F, *et al*. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 2075–84.

- MOYA ARNAO M, BLANQUER M, MORALEDA JIMENES JM. Nutritional anemias. 2016; 12:(20): 1136-1147.
- MATOSA JB, LUCI M.S, KARINA BG, CASTRO R, COURA-VITAL W, CARVALHOB M. A new index to discriminate between iron deficiency anemia and thalassemia trait. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016; 38(3):214-219.
- KASSEBAUM NJ, JASRASARIA R, NAGHAVI M, WULF SK, JOHNS N, LOZANO R, *et al.* A systematic analysis of global anemiaburden from 1990 to 2010. Blood. 2014;123(5):615-24.
- KHALAFALLAH AA, YAN C, AL-BADRI R, *et al.* Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. Lancet Haematol. 2016; 3: e415-25.
- LOPEZ A, CACOUB P, MACDOUGALL IC, PEYRIN-BIROULET L. Iron deficiency anaemia. Lancet .2016; 387:907-916.
- OKAM M, MANDELL E, HEVELONE N, *et al.* Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron. Am J Hematol 2012;87:E123-E124.
- PONIKOWSKI P, VAN VELDHUISEN DJ, COMIN-COLET J, *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015; 36: 657-68.
- PRICK BW, JANSEN AJ, STEEGERS EA, HOPWC, ESSINK-BOTML, UYLDE GROOT CA, AKERBOOM BM *et al.* Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial. BJOG. 2014; 121:1005-1014.
- SILBER M, BECKER P, EARLEY C, *et al.* Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the

---

management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88:977–986.

SILBER M, BECKER P, EARLEY C, *et al.* Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:977–986.

ZHANG, D.L., SENECAI, T., GHOSH, M.C., OLLIVIERRE-WILSON, H., TU, T. & ROUAULT, T.A. (2011) Hepcidin regulates ferroportin expression and intracellular iron homeostasis of erythroblasts. *Blood.* 2011; 118: 2868–2877.

## ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Con este término se conoce a un tipo de anemia en la que los eritrocitos tienen un tamaño más grande de lo normal (macrocitosis) debido a una alteración en la maduración de los precursores de los eritrocitos como consecuencia de una anomalía en la síntesis del ADN. Los déficits de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> constituyen las principales causas de la anemia macrocítica tanto en niños como adultos, siendo la anemia carencial más frecuente después de la anemia por déficit de hierro. El déficit de estas vitaminas conduce a trastornos en la división celular en la MO y otros tejidos que requieren una rápida división celular, como, por ej., las células gástricas, germinales, eritrocitos, leucocitos y células de la piel. Estos cambios son explicados por una disminución en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), ya que el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> son necesarios para la correcta formación y duplicación del ADN.

Los precursores megaloblásticos de los glóbulos rojos son más grandes de lo normal y con una mayor cantidad de citoplasma en relación al tamaño del núcleo (Fig. N° 1). Los promegaloblastos muestran un citoplasma azul libre de gránulos y una cromatina granular semejante a la textura del cristal esmerilado, que contrasta con su análogo normal. Según se diferencia la célula, la cromatina se condensa más lenta de lo normal en agregados oscuros confiriendo al núcleo un aspecto fenestrado característico. A medida que el citoplasma se hemoglobinizaba, su progresiva maduración contrasta con el aspecto inmaduro del núcleo, hallazgo denominado *asincronía núcleo-citoplasma*.

Los precursores granulocíticos egaloblásticos también son de mayor tamaño que los normales y muestran una asincronía núcleo-citoplasma (citoplasma menos maduro). La célula característica es el metamielocito gigante (Fig. 1), con un núcleo grande en forma de herradura de caballo, irregular y una cromatina heterogénea. Los megacariocitos megaloblásticos son anormalmente grandes,

agranulares, y dependiendo de la severidad, los núcleos pueden no estar interconectados entre sí.

Es menester señalar que muchos pacientes con déficit de vitamina B<sub>12</sub> no tienen anemia o solamente cursan con una anemia leve, y hemoperiféricamente, la macrocitosis puede ser enmascarada por una serie de trastornos clínicos asociados; por ej., déficit de hierro, talasemia; no obstante, si la polisegmentación de los neutrófilos está presente, eso sugiere el diagnóstico de megaloblastosis, en especial en pacientes que cursan con síntomas neurológicos, aun en ausencia de anemia.

En conclusión, las alteraciones en la síntesis del ADN trae consigo tres consecuencias importantes para la hematopoyesis: 1. *Consecuencia fisiopatológica*. Eritropoyesis ineficaz (aborto intramedular), 2. *Consecuencia morfológica*. Asincronía madurativa núcleo-citoplasma en la fase de síntesis (fase S) y 3. *Consecuencia bioquímica*. Síntesis de ARN normal y síntesis de ADN disminuido.

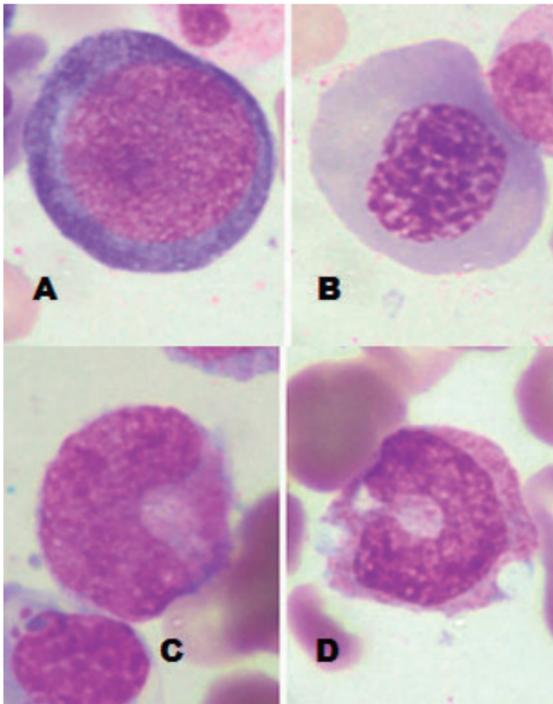


FIGURA N° 1. A. Promegaloblasto, B. Megaloblasto basófilo, C., D. Metamielocitos gigantes

## Tipos de anemia megaloblástica

1. Déficit de cobalamina (vitamina B12)
2. Déficit de ácido fólico
3. Otras alteraciones en la síntesis de ADN. Congénita (orótico-aciduria) y adquirida (quimioterapia).

## Etiología

TABLA 1. Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B<sub>12</sub>

Déficit alimentario Dietas inadecuadas (vegetarianos)
Defectos en la absorción Déficit de factor intrínseco Anemia perniciosa Gastrectomía, gastritis atrófica Factor intrínseco anormal Anticuerpos antifactor intrínseco
Enfermedades intestinales Síndrome de malabsorción, esprue no tropical Trastornos del íleo (inflamación, resección) Malabsorción selectiva (Síndrome de Imerslund) Malabsorción secundaria a drogas Proliferación bacteriana intestino delgado (botriocefalosis)
Déficit de enzimas pancreáticas Pancreatitis crónica Síndrome de Zollinger-Ellinson
Requerimientos aumentados Fisiológicos. Embarazo, lactancia Patológicos. Anemias hemolíticas, hipertiroidismo, neoplasias

TABLA 2. Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico

Déficit alimentario Dietas insuficientes Alcoholismo crónico
Defectos en la absorción Síndrome de malabsorción (enfermedad celíaca), esprue tropical Enteritis regional Resecciones de intestino delgado
Requerimientos aumentados Fisiológicas. Embarazo, infancia, lactancia Patológicas. Anemias hemolíticas, neoplasias, hipertiroidismo
Pérdidas excesivas Hemodiálisis Insuficiencia cardiaca congestiva

## Metabolismo normal de la vitamina $B_{12}$ y el ácido fólico

### Absorción y distribución de la vitamina $B_{12}$

La fuente principal de vitamina  $B_{12}$  es su síntesis por parte de las bacterias, hongos y algas. Los vegetales carecen de ella. Los requerimientos diarios mínimos son de 1-2  $\mu\text{g}$ , el aporte diario normal (alimentos) es de 5-30  $\mu\text{g}$  y el depósito corporal es de 2-4 mg, con lo cual se requieren aproximadamente 1.000 días para que se depleten los depósitos. Actualmente se acepta que son necesarios 4-7  $\mu\text{g}/\text{día}$  de vitamina  $B_{12}$  para prevenir las alteraciones bioquímicas secundarias a una reducción del aporte de la vitamina, lo cual implica que las dosis recomendada de 2-4  $\mu\text{g}/\text{día}$  es insuficiente. Los niveles séricos normales son de 200-1.000 pg/ml.

Absorción y transporte. La vitamina  $B_{12}$  que procede de los alimentos, al llegar al estómago se une a una proteína denominada *proteína R* o *haptocorrina*, de origen salival y gástrico. Este complejo pasa al duodeno, donde la vitamina  $B_{12}$  se escinde de la *proteína R* favorecido por las proteínas de la secreción pancreática, y ya una vez libre, la vitamina  $B_{12}$  se une al *factor intrínseco de Castle* (FI), que ha sido sintetizado por las células parietales de la mucosa gástrica (esta unión cobalamina-FI es favorecida por las proteasas pancreáticas y el pH alcalino del duodeno). El factor intrínseco es

una glicoproteína termolábil estable a pH alcalino que se destruye fácilmente por las enzimas proteolíticas del estómago. Es una molécula dimérica que fija dos moléculas de vitamina B<sub>12</sub> y su secreción es estimulada por la gastrina, la histamina y la insulina. El complejo cobalamina-FI pasa al yeyuno y finalmente al íleon, en donde se absorbe al unirse a un receptor específico en la mucosa denominado *cubulina*; ya una vez dentro del enterocito se separa de nuevo la cobalamina, que pasa a la sangre portal, donde es transportada por la *transcobalamina II*. Esta es la principal proteína de transporte de la vitamina B<sub>12</sub> hacia los tejidos y el hígado (vesícula biliar) y su posterior entrada a la circulación enterohepática.

El recambio diario de la vitamina B<sub>12</sub> refleja los requerimientos tisulares y su amplia reserva corporal (2-4 mg). De 1 a 10 µg de vitamina se deposita en el hígado (reservas hepáticas) en un adulto normal con una dieta adecuada. Se ha descrito la existencia de dos tipos de anticuerpos denominados: anticuerpos tipo I o bloqueadores (los más frecuentes y bloquean la unión cobalamina-FI), y anticuerpos tipo II, fijadores o precipitantes (bloquean la unión del complejo cobalamina-FI a la *cubulina*). Estos anticuerpos son altamente específicos en pacientes con anemia perniciosa (Fig. N° 2).

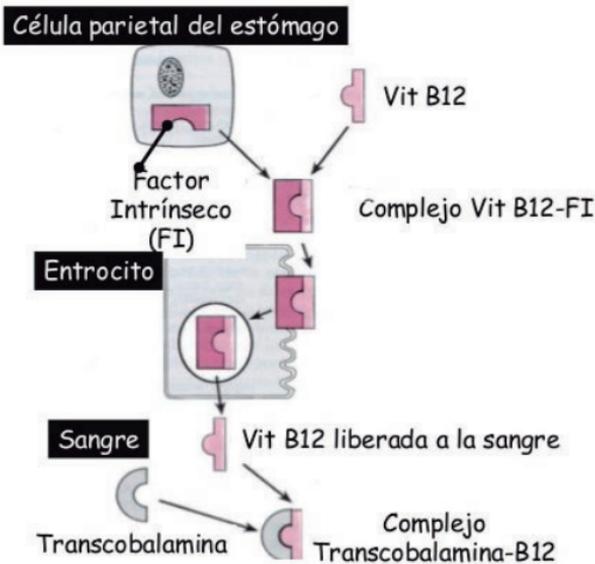


FIGURA N° 2. Absorción de la cobalamina. Castellanos-Sinco y Cols. Rev Med Hosp Gen Méx. 2015; 78(3):135-143

Se conocen cuatro formas de vitamina B<sub>12</sub>, que tienen en común un anillo corrínico + un átomo de Co<sup>2+</sup> + un nucleótido y un grupo β unido a la cobalamina, que puede ser de cuatro tipos: metilo, hidroxilo, cianuro, adenosilo, que son los que diferencia una forma de otra. En vista de lo anterior existen cuatro formas: dos formas *in vivo* y dos formas farmacéuticas. *In vivo*: metilcobalamina (forma circulante) y adenosilcobalamina (forma de depósito). Farmacéuticas: hidroxicobalamina (uso terapéutico) y cianocobalamina (uso diagnóstico: prueba de Schilling).

Función. El déficit de vitamina B<sub>12</sub> produce: 1. Una alteración en la síntesis de ADN y 2. Una degradación anormal de los ácidos grasos.

1. La vitamina B<sub>12</sub> es necesaria para la síntesis de la metionina y participa en una reacción intermedia para la síntesis del ADN. Para esta reacción, la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) sufre una metilación y se convierte en metilcobalamina. La metilcobalamina actúa como una coenzima en conjunto con la *metionina sintetasa* para convertir la homocisteína en metionina. La cobalamina acepta un grupo metilo del THF N<sup>5</sup>-metilo y lo transfiere a la homocisteína. Lo importante de esta reacción es que el THF se forma por la desmetilación del N<sup>5</sup>-THF. El THF se convierte luego en THF N<sup>5-10</sup>-metileno, forma necesaria para la síntesis del timidilato. Un déficit de cobalamina significa que el folato queda atrapado en la forma de THF N<sup>5</sup> metilo. Esto se conoce como la “trampa del folato”, por tanto, el déficit de cobalamina conduce a un déficit funcional de la actividad del ácido fólico para la síntesis de ADN (Fig. N° 3).

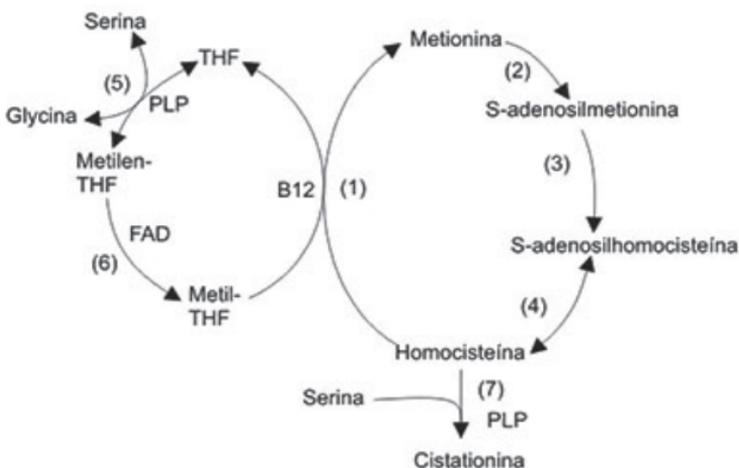


FIGURA N° 3. Reacciones bioquímicas que utilizan la cobalamina

2. La vitamina B<sub>12</sub> también interviene en una etapa del catabolismo del propionato, la isomerización de la metilcobalamina-CoA a Succinil-CoA (Fig. N° 4).

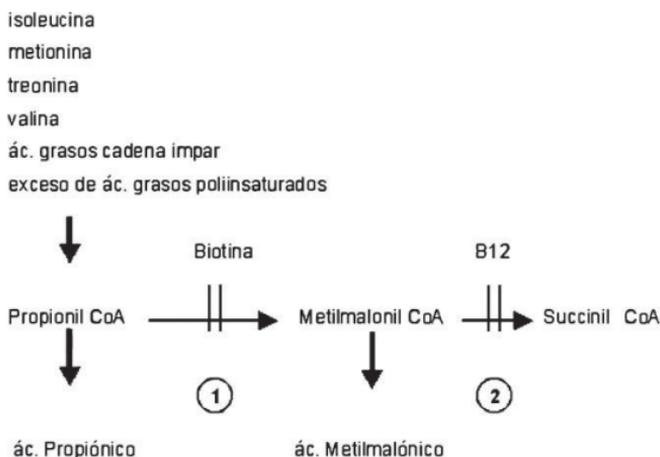


FIGURA N° 4. Reacciones bioquímicas que utilizan la cobalamina

La desmielinización de las fibras nerviosas deriva de un defecto en la degradación del propionil-CoA a metilmalonil-CoA y, por último, a succinil-CoA. Según el propionil-CoA se acumula, las células lo utilizan para la síntesis de ácidos grasos supliendo al acetil-CoA habitual. De este modo se sintetizan ácidos grasos con un número impar de carbonos, los cuales se incorporan en las membranas neuronales alterando sus funciones, ocasionado la respectiva desmielinización y, por ende, las alteraciones neurológicas pertinentes.

En conclusión la vitamina B<sub>12</sub> interviene en dos reacciones enzimáticas:

1. *Citoplasmática*. Metilación del ácido fólico (metilcobalamina) y,
2. *Mitocondrial*. Síntesis metilmalonil- CoA (adenosilcobalamina) a succinil-CoA.

### Absorción y distribución del ácido fólico

La mayor parte de los alimentos contienen ácido fólico, entre ellos la leche, los huevos, la levadura y el hígado, pero predomina

en los vegetales de hojas verdes, de donde toma su nombre. También es sintetizado por los microorganismos. Es termolábil, de ahí que cuando los alimentos se cocinan en exceso se destruye gran parte del folato. El ácido ascórbico protege a los folatos de la oxidación. Los requerimientos diarios mínimos son de 50-100  $\mu\text{g}$ , el aporte diario en la dieta normal es de 500-1000  $\mu\text{g}$ , con unos depósitos corporales (hígado) de 5-15 mg, cantidad suficiente para proporcionar el requerimiento diario durante 3-6 meses si se llega a omitir el ácido fólico de la dieta. Los niveles séricos normales son de 5-20 ng/ml y los eritrocitarios de 60-700 ng/ml. El ácido fólico, químicamente se conoce como ácido pteroilglutámico. Estructuralmente está constituido por tres partes: 1. Un anillo que contiene nitrógeno: la pteridina, 2. Un anillo de ácido *p*-amino-benzoico, y 3. Una cadena de residuos de ácido glutámico. Esta estructura constituye la forma inerte del folato. El tetrahidrofolato (THF), es la forma activa del folato, originado por la reducción de cuatro hidrógenos del anillo de pteridina.

**Absorción.** La mayor parte del ácido fólico en los alimentos está en forma de poliglutamato conjugado. En el intestino se desconjuga a la forma de monoglutamato por una enzima de desconjugación. La absorción se produce en toda la extensión del intestino delgado, en especial en el yeyuno proximal. Una vez absorbido por las células epiteliales del intestino, el folato es reducido a THF N<sup>5</sup> metilo. Esta es la forma circulante del THF. El THFN<sup>5</sup> metilo se distribuye en todo el cuerpo a través de la sangre y se fija en las células por medio de receptores específicos. Una vez en el interior de las células, el THFN<sup>5</sup> metilo debe desmetilarse y conjugarse de nuevo para evitar su salida de la célula. La desmetilación es una reacción que requiere vitamina B<sub>12</sub>. Por tanto, en el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, el folato queda en su forma metilada e impide la formación del THF conjugado, y en consecuencia, las células son incapaces de retener su folato, lo cual conduce su disminución en los tejidos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la importancia del déficit de ácido fólico se traduce en una reducción en la síntesis de N<sup>5</sup>-<sup>10</sup> -metileno, coenzima necesaria para la conversión de uridilato a timidilato, componente pirimidínico del ADN, lo que origina que la velocidad en la replicación del ADN en las anemias megaloblásticas sea lenta. A causa de este error, y del hecho de que la *polimerasa* del ADN tiene la dificultad en distinguir entre uridilato de timidilato, el uridilato es incorporado en lugar de timidilato en el ADN

de las células carentes en folato. Reconocido este error, las células intentan reparar el ADN mediante la sustitución de la uridina con timidina, pero estos intentos de reparación tienden a fallar por la misma razón inicial (uridilato incorporado al ADN). El resultado es un esfuerzo frustrado en reparar el ADN con la consecuente fragmentación del ADN y posterior muerte celular (Fig. N° 5).

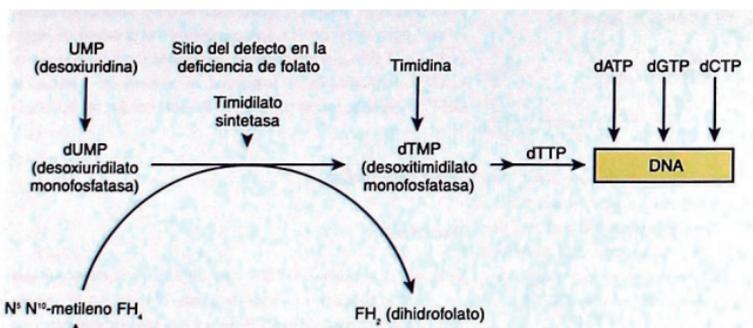


FIGURA N° 5. Metabolismo del ácido fólico. (Adaptado de: Rodak FB, Hematología fundamentos y aplicaciones clínicas. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana (2004)

**Función.** La función del THF es transferir unidades de carbono de donadores a receptores. Por esta propiedad, el folato desempeña un papel vital en el metabolismo de los nucleótidos y aminoácidos, de allí que interviene en dos funciones:

1. La principal reacción de transferencia de átomos carbono tiene lugar cuando la cadena lateral hidrocarbonada de *serina* se transfiere al THF para formar N<sup>5-10</sup>-metileno THF. Después el carbono N<sup>5-10</sup>-metileno THF se le transfiere al uracilo del desoxiuridilato (dUMP) para formar desoxitimidilato (dTMP), pirimidina del ADN. Además en esta reacción se produce dihidrofolato (DHF), una forma inactiva de folato. El DHF se reduce de nuevo a la forma activa, es decir, THF por la enzima *dihidrofolato reductasa*. En forma alterna, el N<sup>5-10</sup>-metileno THF se puede oxidar a THF para la biosíntesis de las purinas.
2. El metabolismo de la histidina a ácido glutámico requiere también THF. El metabolismo intermediario de esta reacción es el ácido formiminoglutámico (FIGLU), que utiliza THF para convertirse en ácido glutámico. El déficit de folato bloquea esta reacción con un aumento de la excreción del FIGLU (Fig. N° 6).

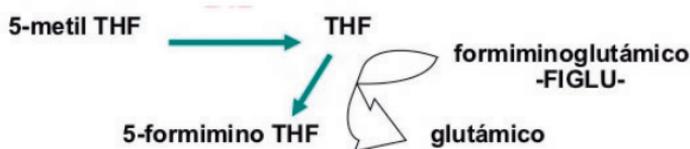


FIGURA N° 6. Metabolismo de la histidina a ácido glutámico

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos generales de la anemia megaloblástica son los mismos de toda anemia y van a depender del grado de reducción del transporte de oxígeno hacia los tejidos. Sin embargo existen otros síntomas y signos específicos de la anemia megaloblástica en particular si el déficit es de vitamina B<sub>12</sub> (neurológico).

*Hematológicos.* Anemia, pancitopenia. *O.R.L.* Faringitis. *Digestivos.* Glositis de Hunter, úlceras mucocutáneas, diarrea, absorción intestinal deficiente, atrofia de la mucosa lingual, pérdida del sentido del gusto. *Neurológicos (solo vitamina B<sub>12</sub>).* Parestesias manos y pies, pérdida de la memoria, alteración en la sensibilidad vibratoria y de posición (marcha inestable), neuropatía periférica, desmielinización de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, síntomas cerebelosos y afectación de los pares craneales. *Psiquiátricos.* Irritabilidad, cambios de la personalidad, alteración en la memoria, demencia, depresión, psicosis (psicoanemia de Weil). *Otros.* Vitiligo y canas en forma prematura (anemia perniciosa).

## Diagnóstico

Debe sospecharse de déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico cuando los pacientes presenten uno o más de los siguientes hallazgos clínicos y de laboratorio:

1. Macrocitosis en los eritrocitos (VCM > 110 fL), y en el frotis de la sangre periférica (FSP) macrocitosis oval, con o sin anemia
2. La presencia en el FSP de neutrófilos polisegmentados (>5% de neutrófilos con > 5 lóbulos o > 1% de neutrófilos con > 6 lóbulos)
3. Pancitopenia de causa desconocida.

4. Síntomas y signos neurológicos inexplicables, en especial demencia, ataxia y parestesias (degeneración subaguda combinada).
5. Población de pacientes en condiciones especiales: ancianos, dipsómanos y pacientes con estados de malnutrición, los cuales presentan un alto riesgo de presentar déficit de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>, vegetarianos estrictos (vitamina B<sub>12</sub>).

Con base a lo anterior, el enfoque diagnóstico de un paciente con anemia megaloblástica es clínico y de laboratorio. *Clínico.* Mediante una adecuada historia clínica, una minuciosa exploración semiológica: hematológica, neurológica, digestiva, O.R.L, psiquiátrica y los síntomas y signos ya descritos previamente. *Laboratorio.* Mediante el estudio hemoperiférico, el aspirado de la médula ósea y los estudios bioquímicos pertinentes.

*Clínico.* La evaluación debe iniciarse con una historia clínica pormenorizada prestando atención a los hábitos tóxicos, la exposición a fármacos, el estado nutricional y los antecedentes personales. Clínicamente, palidez cutáneomucosa y un tinte subictérico (eritropoyesis ineficaz), lo que le confiere al paciente una tonalidad cutánea amarillo-limón, faringitis, glositis de Hunter (lengua enrojecida, lisa, brillante y ardor lingual), atrofia de la mucosa gástrica, diarrea, absorción intestinal inadecuada, pérdida del sentido del gusto. Síntomas neurológicos: La neuropatía periférica y la degeneración subaguda combinada son las dos formas de afectación neurológica típicas del déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Es frecuente que la sensibilidad posicional y vibratoria sea lo que se afecta en forma precoz. Pueden aparecer parestesias como consecuencia de la neuropatía periférica, trastornos de la marcha con Romberg positivo por la desmielinización de los cordones posteriores, así como espasticidad e hiperreflexia por la desmielinización de los cordones laterales. Con menos frecuencia se observa demencia. Aunque el déficit de ácido fólico no produce alteraciones neurológicas, en las mujeres embarazadas puede ocasionar defectos del tubo neural en el feto.

*Laboratorio. Hemoperiférico.* Hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida, reticulocitos disminuidos, Coombs directo negativo. VCM > 110 fL, CHCM normal, ADE aumentado. Glóbulos blancos normales o disminuidos, recuento diferencial: neutropenia, desviación a la izquierda. Plaquetas normales o disminuidas. *Frotis de la sangre periférica.* Serie roja. Anisocitosis: macrocitosis oval, normocromía, poiquilocitosis: cuerpos de Howell-Holly, anillos de

Cabot, ovalocitos, megaloblastos. Serie blanca. Normal o disminuida, neutrófilos hipersegmentados, desviación a la izquierda, cayados y metamielocitos gigantes. Serie plaquetaria. Normal o disminuida. *Médula ósea*. Serie eritroide. Hiperplasia de la serie roja, relación mieloeritroide 1:1 (VN. 3:1), cambios megaloblásticos (Asincronía núcleo-citoplasma) Serie mieloide. Metamielocitos y cayados gigantes, mitosis aumentada. Serie megacariocítica. Megacariocitos poliploides, hipogranulares. *Bioquímico*. Bilirrubina indirecta aumentada (eritropoyesis ineficaz), LDH elevada, hierro sérico elevado, ácido metilmalónico y homocisteína sérica aumentada.

### Pruebas de déficit de vitamina B<sub>12</sub>

*Concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub>*. Con relativa frecuencia existe una variación normal en la concentración sérica de vitamina B<sub>12</sub> de 200 a 500 pg/ml. Pese a ello se ha puesto en duda el límite inferior de lo normal, es decir, 200 pg/ml, con la finalidad de determinar un déficit subclínico de cobalamina mediante la cuantificación de los niveles séricos del ácido metilmalónico y homocisteína los cuales se encuentran aumentados. De ahí que exista una correlación entre los niveles séricos del ácido metilmalónico y homocisteína con las concentraciones séricas de la vitamina B<sub>12</sub>.

Los pacientes con hallazgos hemoperiféricos de una anemia megaloblástica por el déficit de vitamina B<sub>12</sub> poseen una concentración sérica de cobalamina inferior a 200 pg/ml en un 95-97% de los casos. Además, cuanto más severa es la anemia, mayor es la probabilidad de que la concentración de cobalamina disminuya por debajo de 100 pg/ml. No obstante, un 60-80% de las personas con concentraciones de cobalamina sérica menores de 200 pg/ml revelan anemia o concentraciones anormales de ácido metilmalónico y homocisteína. Cuando las concentraciones séricas de cobalamina son de 200-350 pg/ml, existe un aumento del ácido metilmalónico y homocisteína en ausencia de alteraciones hemoperiféricas, indicativo de un déficit subclínico de vitamina B<sub>12</sub>. En ciertos trastornos clínicos se encuentran concentraciones ambiguas de cobalamina; por ej., se encuentran bajas concentraciones en el embarazo, el uso de anticonceptivos orales (ACO), en el mieloma múltiple, en el déficit de transcobalamina (TC) I y en los pacientes con ingesta de grandes cantidades de ácido ascórbico por una absorción y un metabolismo defectuoso de la vitamina B<sub>12</sub>. Por el contrario, concentraciones

elevadas de cobalamina en los errores congénitos del metabolismo, déficit aislado de TC II, hepatopatías y leucemia mieloide crónica (cifras elevadas de TC I y III).

*Niveles séricos de holotranscobalamina II.* Reflejan la cantidad de vitamina B<sub>12</sub> ligada a la TC II. Es la prueba más específica y precoz para el déficit de la vitamina B<sub>12</sub>. En ciertas entidades clínicas, por ej., neoplasias mieloproliferativas crónicas, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, deficiencia congénita de TC II o hepatopatía, los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> están aumentados con una fracción biológica activa baja, por lo cual constituye el verdadero marcador sérico del déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

*Niveles séricos de homocisteína y niveles séricos o urinarios de ácido metilmalónico.* Estos metabolitos son útiles cuando los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico no son concluyentes o en circunstancias como el embarazo, durante el cual los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> están bajos, pero con depósitos adecuados. Los niveles séricos de estos metabolitos son más sensibles que los de vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico. En el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, el ácido metilmalónico y la homocisteína se incrementan, y en el de ácido fólico solo la homocisteína, excepto si coexiste una lesión renal crónica (aumenta el ácido metilmalónico). Los niveles séricos retornan a la normalidad una vez resuelta la anemia. Sin embargo, la determinación de los niveles séricos del ácido metilmalónico y homocisteína es limitada debido a las fluctuaciones séricas de estos metabolitos, lo cuales los hacen poco confiables para monitorizar la respuesta al tratamiento.

*Autoanticuerpos.* En la anemia perniciosa, los anticuerpos anticélulas parietales están presentes en el 90% de los pacientes, pero son poco específicos. Los anticuerpos anti-FI están en el suero y en el jugo gástrico en el 50-70% y 75% de los pacientes respectivamente, con una especificidad del 100%. Son de dos tipos: Tipo I (bloqueadores), son los más frecuentes y bloquean la unión cobalamina-FI y los tipos II (precipitantes), menos frecuentes y bloquean la unión del complejo cobalamina-FI a la cubulina. El 90-92% de los pacientes presenta niveles elevados de gastrina sérica, niveles bajos de pepsinógeno I y una proporción de pepsinógeno I-II bajo. Estos análisis son poco específicos, pero pueden ser de ayuda en los casos que no se puedan determinar anticuerpos frente al FI. En los pacientes con una anemia megaloblástica inexplicable deben hacerse los análisis pertinentes para descartar o corroborar una enfermedad celíaca.

*Prueba de Schilling.* Es una prueba útil para determinar si el déficit de cobalamina es secundario a una absorción deficiente, un déficit dietético o una ausencia del factor intrínseco. La prueba mide la cantidad de una dosis oral de cobalamina cristalina radiactiva que se absorbe en el intestino y se excreta por la orina. El paciente recibe 0.5 a 1 µg de cobalamina marcada con Co<sup>57</sup> por vía oral. Esta se administra dos horas posteriores de una inyección intramuscular de 1000 µg de cobalamina no marcada. Su propósito es saturar los receptores de cobalamina (tejidos y plasma). Por tanto, cualquier excedente de la dosis oral marcada (absorbida en el intestino) y que pasa a la sangre es filtrado por el riñón y aparece en la orina, ya que los receptores disponibles están saturados. La orina se colecta por 24 horas y se determina su radiactividad. Si se excreta más del 7.5% de la dosis oral administrada se dice que la absorción es normal. En la anemia perniciosa y en la absorción deficiente, la excreción es menor de 7.5%, ya que la cobalamina oral marcada no se absorbe.

Si la excreción es inferior al 7.5% se practica la segunda parte de la prueba de Schilling para distinguir entre anemia perniciosa y otras causas de absorción deficiente. En la segunda parte, la dosis oral de cobalamina marcada se acompaña del factor intrínseco. El resto de la prueba es igual que la primera parte. Si la segunda parte muestra una excreción superior a 7.5%, el diagnóstico es anemia perniciosa, y si es inferior a 7.5% existe otro defecto de absorción; p. ej., esprue.

## Pruebas de déficit de ácido fólico

*Concentraciones séricas y eritrocitarias de ácido fólico.* Los niveles séricos superiores a 4 ng/ml excluyen el déficit de ácido fólico, y los inferiores a 2 ng/ml con valores séricos normales de vitamina B<sub>12</sub> indican un déficit, a sabiendas de que los niveles séricos están sujetos a variaciones a corto plazo, ya que una sola comida rica en folatos puede normalizarlos. Por otro lado, situaciones como embarazo, alcoholismo, fármacos anticonvulsivantes y aporte insuficiente de folatos pueden dar lugar a unos niveles séricos bajos a pesar de existir unos depósitos adecuados. En el caso de sospechar un déficit de ácido fólico con niveles séricos en el límite (3-5 ng/ml) o en caso de dudas debe determinarse el ácido fólico intraeritrocitario, que refleja los depósitos celulares y no es modificado por la ingesta.

En los pacientes dipsómanos, el diagnóstico del déficit de ácido fólico se torna difícil, y está sujeto a la variabilidad de los cambios

séricos del folato por la dieta. Con valores séricos de alcohol >100 mg/100ml se altera el ciclo enterohepático del folato hacia el intestino y los tejidos. Lo anterior, aunado a una dieta inadecuada, establece el escenario ideal para el desarrollo de una anemia megaloblástica. No obstante, dependiendo de la severidad de la anemia, el paciente es insensible a sus síntomas en comparación con otros problemas vinculados con el alcoholismo. Una vez que cesa la ingesta de alcohol y el paciente comienza a ingerir alimentos, los niveles séricos de ácido fólico retornan a la normalidad y el defecto megaloblástico empieza a resolverse. Por eso los clínicos deben ser muy suspicaces en el diagnóstico del déficit de ácido fólico en estos pacientes y sollicitar los estudios pertinentes mientras este permanece ebrio.

*FIGLU.* La excreción urinaria del FIGLU es otro método diagnóstico del déficit de ácido fólico. Se cuantifica posterior a una sobrecarga oral de histidina, y si existe déficit de folatos la excreción del FIGLU estará aumentada. Este es un metabolito de la histidina que se acumula al no transferirse el grupo formimino al THF. Esta prueba está actualmente en desuso, ya que sus resultados pueden ser modificados por trastornos en la absorción de la histidina o de la función renal.

Por lo general, frente a un paciente con sospecha de anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico, el déficit de este se desarrolla de manera secuencial, a saber: 2 semanas posteriores de la disminución de la ingesta, el folato sérico comienza a disminuir, a las 5 semanas aparecen los neutrófilos polisegmentados en la MO, 7 semanas neutrófilos hipersegmentados en SP; mitosis anormales, megaloblastos basofílicos intermedios en la MO, 10 semanas metamielocitos gigantes y megaloblastos policromatófilos intermedios en MO, 14 semanas megaloblastos ortocromáticos intermedios en la MO, 17 semanas disminuye el folato eritrocitario, 18 semanas macroovalocitosis; metamielocitos gigantes en MO y aumento del FIGLU, 19 semanas la MO es evidentemente megaloblástica y a las 20 semanas se establece la anemia.

## Tratamiento

Incluye tres aspectos básicos: el tratamiento etiológico (es la norma en todo paciente con anemia), el tratamiento de soporte, que incluye las transfusiones, y el tratamiento sustitutivo en caso del déficit demostrado.

Es conveniente recordar que los pacientes con anemia megaloblástica suelen tolerar la anemia de forma adecuada, incluso pacientes ancianos o con niveles de hemoglobina de hasta 5 g/dl. Pero si la anemia es severa o sintomática, o si hay otras comorbilidades como, por ej., cardiopatía o isquemia asociada, puede ser necesaria la transfusión de concentrado globular, la cual debe hacerse lentamente y asociando un diurético posterior ella, en especial en pacientes ancianos (sobrecarga de volumen).

En el tratamiento sustitutivo inicial de los pacientes con anemia megaloblástica, mientras se obtienen los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico (de preferencia) deben incluirse siempre ambas vitaminas. No debe administrarse solo ácido fólico sin tener la certeza de una ausencia de déficit de vitamina B<sub>12</sub>, ya que esto puede precipitar las manifestaciones neurológicas, las cuales son irreversibles una vez instauradas. Una vez establecido el diagnóstico correcto e instaurado la terapia específica se procederá a evaluar su respuesta. Dentro de las primeras 24-48 horas de iniciado el tratamiento, los niveles séricos de bilirrubina indirecta y LDH se normalizan. El conteo de reticulocitos comienza a aumentar a partir del 4º día del tratamiento, alcanzando el acmé a los 8 días, y retornará a valores normales después de dos semanas. Los valores de hematocrito y hemoglobina se incrementarán 2-3 g/dl cada dos semanas hasta alcanzar la normalidad.

Los cambios en la médula ósea responden con rapidez al tratamiento, es decir, la maduración megaloblástica comienza a hacerse normoblástica a partir de las 4 horas de iniciado, con una recuperación completa entre dos y cuatro días. La polisegmentación en los neutrófilos aún persiste a los 12-14 días de iniciado el tratamiento con resolución posterior *ad integrum*, es decir, son los primeros cambios morfológicos que se aprecian y los últimos en resolverse. A los 3 meses ya se evidencia una recuperación del déficit neurológico, así como una respuesta clínica y hemoperiférica completa a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento. Una consideración a señalar es que en ocasiones, al inicio del tratamiento, los pacientes pueden cursar con fiebre por hipermetabolismo e hipopotasemia por consumo medular de potasio. Por eso en pacientes con anemia severa es recomendable monitorizar los niveles de potasio y aportar los suplementos necesarios.

En los pacientes con déficit de ácido fólico se inicia con una dosis diaria de 5 mg, aun en presencia de malabsorción. En el déficit de vitamina B<sub>12</sub> pueden ser tratados tanto por vía oral como parenteral.

Aquellos pacientes con trastornos en la absorción; por ej., anemia perniciosa o déficit neurológico, deben ser medicados con vitamina B<sub>12</sub> parenteral (IM), una dosis de 1000 µg de hidroxycobalamina (de preferencia) una vez al día, en días alternos la primera semana; luego, una dosis semanal por tres semanas y consecutivamente una mensual hasta solventar la anemia y los cambios neurológicos. Si el paciente es portador de una gastrectomía total deberá recibir una ampolla mensual de vitamina B<sub>12</sub> por el resto de su vida.

Una alternativa a la vía intramuscular son las dosis elevadas (2.000 µg) por vía oral. Las dosis elevadas son debidas a la presencia de un sistema de transporte poco eficaz y una absorción independiente del FI. Aunque la vía oral parece ser tan efectiva como la parenteral, los expertos recomiendan siempre la vía parenteral en las fases iniciales del tratamiento y la oral para el mantenimiento, ya que esta vía de administración requiere mayor adhesión. El objetivo de este tratamiento es maximizar la probabilidad de recuperación tanto hemoperiférica como neurológica.

## REFERENCIAS

- A. BATLLE, C. MONTES GAISÁN, S. GONZÁLEZ DE VILLAMBROSIA Y A. INSUNZA. Macrocitosis y anemias macrocíticas. *Medicine*. 2012; 11(20):1193-1201
- BRAVO P, CASTRO G *et al*. Errores congénitos del metabolismo de la vitamina B12. *Revista Chilena de pediatría*. 2014. 85, 4: 421 -427.
- Bochynska A, Lipczynska-Lojkowska W, Gugala-Iwaniuk M, Lechowicz W, Restel M, Graban A, *et al*. The effect of vitamin B supplementation on homocysteine metabolism and clinical state of patients with chronic epilepsy treated with carbamazepine and valproic acid. *Seizure*. 2012; 21(4):276-81.
- COUTURIER B. Vitamin B12 deficiency in the context of obesity surgery. *Rev. Med. Brux*. 2014;35(4):258-61.

- SMITH DA, REFSUM H. Do we need to reconsider the desirable blood level of vitamin B12?. *J Intern Med.* 2012; 271:179–182.
- FUMIO WATANABE, YUKINORI YABUTA, Tomohiro Bito and Fei Teng Vitamin B12-Containing Plant Food Sources for Vegetarians. *Nutrients.* 2014; (6): 1861-1873.
- GALLOWAY M, HAMILTON M. macrocytosis: pitfalls in testing and summary of guidance *BMJ.* 2007; 335: 884-886.
- HESDORFFER CS, LONGO DL. Drug-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1649-58.
- KAM S. WOO , TIMOTHY C.Y. KWOK AND DAVID S. Celermajer Vegan Diet, Subnormal Vitamin B-12 Status and Cardiovascular Health *Nutrients.* 2014; 56(6):3259-3273.
- LEE JE, WEI EK, FUCHS CS, HUNTER DJ, LEE IM, SELHUB J, *et al.* Plasma folate, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), and colorectal cancer risk in three large nested case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2012; 23(4):537-45.
- PALACIOS-MARTÍNEZ D, GARCÍA-ÁLVAREZ JC, MONTERO-SANTAMARÍA N, VILLAR-RUIZ OP, RUIZ-GARCÍA A, DÍAZ-ALONSO RA. Macrocytic anemia and thrombocytopenia induced by orlistat. *Int J Endocrinol Metab.* 2013; 11(4): e6721.
- OBERLEY M, YANG D. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *American J. Hematology.* 2013; 88: 522-526.
- REMACHA AF, SARDÀ P, CANALS C, QUERALTÒ JM. Combined cobalamin and iron deficiency anemia: a diagnostic approach using a model based on age and homocysteine assessment. *Ann Hematol.* 2013; 92:527–531.

- ROJAS HERNÁNDEZ CM, O TH. Advances in mechanisms, diagnosis, and treatment of pernicious anemia. *Discov Med.* 2015 ;19(104):159-68.
- RODRÍGUEZ DE SANTIAGO E, FERREARACIL C, GARCÍA DE PAREDES A, MOREIRA VICENTE VF. Pernicious anemia. From past to present. *Autoimmun Rev.* 2014 ;13(4-5):565-8.
- SELHUB J, MORRIS MS, JACQUES PF. In vitamin B<sub>12</sub> deficiency, higher serum folate is associate with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (19):195-199.
- STABLER S *et al.* Vitamin B12 deficiency. *N. Engl J Med.* 2013; 368:149-160.
- STANLEY L, SCHRIER. Diagnosis and treatment of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid deficiency. *Uptodate in Hematology and Oncology.* 2008; September 18:1-20.
- YAN PING QI, ANN N. *et al.* The Prevalence of Low Serum Vitamin B-12 Status in the Absence of Anemia or Macrocytosis Did Not Increase among Older U.S. Adults after Mandatory Folic Acid Fortification. *J Nutr.* 2014;144 (10): 170–176.
- ZHANG L, LIU W, HAO Q, BAO L, WANG K. Folate intake and methylenetetrahydrofolatereductase gene polymorphisms as predictive and Prognostic biomarkers for ovarian cancer risk. *Int J Mol Sci.* 2012; 13(4):4009-20.

## ANEMIA HEMOLÍTICA

La anemia hemolítica resulta de un acortamiento de la sobrevivencia de los glóbulos rojos, normalmente de 90 a 120 días, acompañada de una respuesta insuficiente de la médula ósea. Durante el “proceso hemolítico”, la médula puede aumentar la eritropoyesis 6 a 8 veces en un intento de impedir el descenso de la hemoglobina; sin embargo, cuando la hemólisis es muy intensa y prolongada, la médula ósea claudica y sobreviene la anemia. Los eritrocitos pueden ser eliminados prematuramente de la circulación por los macrófagos del bazo e hígado (hemólisis extravascular) o, con menos frecuencia, al romperse su membrana dentro de la luz del vaso (hemólisis intravascular).

Desde el punto de vista académico, las anemias hemolíticas se clasifican en hereditarias o intracorporales, y adquiridas o extracorporales. Se exceptúa de esta clasificación la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), que siendo intracorporal, es adquirida.

### Anemia hemolítica hereditaria

Se debe a diversos factores:

1. Trastornos de la membrana del eritrocito: esferocitosis, eliptocitosis y estomatocitosis.
2. Déficit o ausencia en la producción de alguna de las cadenas de la hemoglobina: síndromes talasémicos
3. Hemoglobinopatías resultantes de la sustitución de aminoácidos por otros en cualquiera de las cadenas: las hemoglobinopatías S y C
4. Déficit de enzimas eritrocitarias: deficiencia de *glucosa 6- fosfato deshidrogenasa* y *piruvatoquinasa*

La anemia hemolítica hereditaria puede presentarse en el neonato y ser tan intensa que se confunde con una “enfermedad hemolítica del recién nacido”; sin embargo, algunos pacientes pasan inadvertidos y solo se detectan en la edad adulta. Pueden presentar esplenomegalia, tendencia a la colelitiasis, úlceras de los miembros inferiores y anormalidades óseas. Las alteraciones óseas se observan en la drepanocitosis y en la  $\beta$  talasemia. Cuando la enfermedad es severa y se presenta durante la edad de crecimiento rápido, la actividad de la médula ósea hace que los huesos se expandan y lleven a la deformación del cráneo en forma de torre (turricefalia), estriaciones de los huesos frontal y parietal, y anormalidades de los maxilares. La anemia hemolítica hereditaria cursa con largos períodos asintomáticos, aunque son interrumpidos por episodios o crisis de anemia aguda (moderada a severa) e ictericia, y generalmente desencadenados por infecciones de las vías respiratorias superiores. Las crisis en las anemias hemolíticas se explican por diferentes mecanismos:

*Crisis aplásica.* Se debe a un descenso en la producción de eritrocitos, que puede durar de 5 a 12 días.

*Crisis hemolítica.* Se produce por un aumento en la destrucción de los glóbulos rojos, con reticulocitosis e hiperbilirrubinemia.

*Crisis megaloblástica.* La hemólisis crónica aumenta los requerimientos de ácido fólico, lo que conduce a una anemia megaloblástica.

## Anemia hemolítica adquirida o secundaria

Por lo general se presenta en forma insidiosa y es bien tolerada por el paciente; muchas veces dominan las manifestaciones de la enfermedad subyacente (LES, linfomas, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple). Se produce por múltiples factores:

1. Anticuerpos. Anemia hemolítica autoinmune y enfermedad hemolítica del recién nacido
2. Infecciones. Sepsis
3. Traumatismos físicos. CID, hiperesplenismo, hemoglobinuria de la marcha y prótesis valvulares
4. Agentes físicos. Quemaduras y por el uso de agua destilada, por ej. Irrigación vesical después de una prostatectomía
5. Alteraciones bioquímicas. Hipofosfatemia

6. Enfermedades hepáticas
7. Medicamentos. Metildopa, penicilina, cefalosporinas, isoniacida y clorpromacina.

## Diagnóstico

El diagnóstico de las anemias hemolíticas se basa en gran parte en una excelente historia clínica. Sugieren la enfermedad hechos como antecedentes familiares de la enfermedad, ausencia de pérdida sanguínea, uso de medicamentos (metildopa, penicilina a altas dosis y oxidantes) y presencia de otras enfermedades, por ej., tejido conectivo, linfomas y neoplasias.

Los exámenes de laboratorio son de gran importancia para definir la hemólisis y el tipo específico de patología. Los más empleados son los siguientes:

1. Índice reticulocitario ( $vn = <$  de 3). El recuento de los reticulocitos es una medida fiable de la respuesta de producción de los eritrocitos frente a la anemia; refleja que el paciente tiene una respuesta adecuada a la eritropoyetina (EPO), una médula normal y una cantidad suficiente de hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> para afrontar la situación patológica. Se obtiene de la siguiente manera: si un paciente tiene 15% de reticulocitos con un hematocrito de 28 Vol%, se calcula así:  $15 \times 28/45 = 9.4\%$ . (45 representa el hematocrito ideal)
2. Hematocrito y hemoglobina disminuidos
3. Hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria; particularmente en la hemólisis intravascular. La hemoglobinuria da una reacción positiva a la bencidina.
4. Hiperbilirrubinemia moderada a expensas de la indirecta; generalmente por debajo de 5 mg%
5. Frotis de sangre periférica. Aumento de reticulocitos o macrocitos policromatófilos (los primeros se demuestran con el azul cresil brillante y los segundos con la coloración de Wright), normoblastos, anisocitosis, poiquilocitosis (esquistocitos, células falciformes, esferocitos, microesferocitos y glóbulos rojos contraídos), y finalmente, leucocitosis con neutrofilia

6. La relación mieloide/eritroide disminuye alrededor de 1:1
7. Sobrevida de los eritrocitos marcados con  $Cr^{51}$ . Evalúa cualquier tipo de anemia hemolítica (vn = 27 a 29 días)
8. Pruebas específicas. Se hacen según la entidad sospechada; he aquí algunos ejemplos:
  - a. Esferocitosis hereditaria. Prueba de la fragilidad osmótica, Ektacytometría
  - b. Hemoglobinopatías. Electroforesis de la hemoglobina y prueba del metabisulfito
  - c. Anemia hemolítica adquirida. Prueba de Coombs directa positiva; esta se debe a la presencia de autoanticuerpos unidos a la membrana del eritrocito
  - d. Hemólisis intravascular. Se demuestra por una disminución de la haptoglobina y hemopexina plasmática; aumento de la hemoglobina libre y presencia de metemalbúmina plasmática, hemoglobinuria y hemosiderinuria. La haptoglobina es una  $\alpha$  globulina que se fija específicamente a la proteína de la hemoglobina (globulina); el complejo *hemoglobina  $\alpha$  haptoglobina* es depurado en minutos por el SMF; de ahí que un descenso de la haptoglobina (VN = 50-220 mg%) sea altamente sugestivo de hemólisis
  - e. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Prueba de Ham y sacarosa, inmunofenotipo (CD55, CD59).
  - f. Hemoglobina fetal. Prueba de resistencia a los álcalis
  - g. Hemoglobina inestable. Análisis para demostrar cuerpos de Heinz y la prueba de la inestabilidad de la hemoglobina al calor
  - h. Deficiencia de *glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa* y piruvatoquinasa. Pruebas cualitativas y cuantitativas de estas enzimas.

### Esferocitosis hereditaria

Denominada también “ictericia hemolítica congénita”, es un trastorno hereditario autosómico dominante con una incidencia entre hermanos del 50%, aunque puede haber también formas recesivas. La alteración molecular de la hemólisis consiste en una

disminución de la espectrina ( $<$  de 300.000 moléculas) y la anquirina, responsables de anclar la doble capa de lípidos de la red del citoesqueleto del eritrocito, de tal manera que la capa lipídica no está bien sujeta, se vesiculiza, se reduce la superficie de la membrana y la célula se hace redonda y menos deformable. La forma esferoidal que adopta el eritrocito hace que sean atrapados y destruidos en el bazo. Puede aparecer por primera vez en el recién nacido o en el adulto, y se puede expresar por una crisis hemolítica, aplásica o megaloblástica, desencadenada por procesos infecciosos o deficiencia de folato. Cursa con anemia, ictericia, esplenomegalia, úlceras en los miembros inferiores y tendencia a la colelitiasis (85%).

El diagnóstico se establece mediante la presencia de microsferocitos en la sangre periférica; autohemólisis entre 10 y 50% (vn=  $<$  de 4%), que disminuye al agregar glucosa; además, una prueba de fragilidad osmótica aumentada cuando se exponen a una solución hipotónica. En la actualidad disponemos de una serie de pruebas de laboratorio de mayor especificidad y sensibilidad, por ej., ektacytometría (gradiente osmótico), lisis de glicerol acidificado, prueba de criohemólisis hipertónica, análisis de la eosina-5-maleimide (EMA) mediante citometría de flujo y la SDS-PAGE (sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis). El tratamiento consiste en ácido fólico (2.5 a 5 mg VO diarios) y cuando la anemia es severa se recomienda la esplenectomía (colocar previamente la vacuna antineumocócica); y la colecistectomía, si existe litiasis vesicular sintomática (Fig. N° 1).

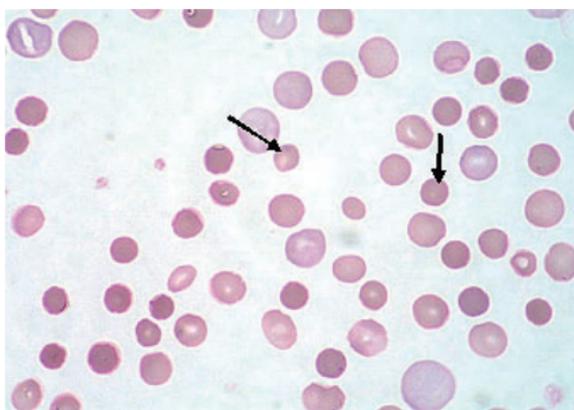


FIGURA N° 1. Sangre periférica. Microsferocito en un paciente con diagnóstico de esferociosis hereditaria. (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

## Eliptocitosis

Es una anemia hemolítica hereditaria transmitida con carácter autosómico dominante. Se debe a una alteración estructural de la espectrina eritrocitaria, que da lugar a un ensamblaje deficiente del citoesqueleto; también hay déficit de la proteína 4.1 de la membrana, importante para estabilizar la unión de la espectrina con la anquirina del citoesqueleto, de manera que el eritrocito toma una forma oval o elíptica. La mayoría de los pacientes presenta una ligera hemólisis con cifras de hemoglobina mayor de 12 g/dl y reticulocitos menor de 4%; sin embargo, alrededor de un 12% de los pacientes puede presentar una hemólisis severa, aunque la hemoglobina rara vez desciende de 9 g/dl. Cursa con ictericia y esplenomegalia.

El frotis de sangre periférica revela eliptocitosis por encima del 25% (vn = hasta un 15%), aunque otras enfermedades pueden cursar con grados variables de eliptocitos, como las talasemias, el déficit de hierro y las anemias mielotísicas. La prueba de fragilidad osmótica es normal. El tratamiento es semejante al de la esferocitosis.

## Talasemias

Normalmente hay un balance en la síntesis de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  que resulta en una hemoglobina A normal ( $\alpha_2 \beta_2$ ). La disminución de la síntesis de cualquiera de las cadenas conduce a una falla del apareamiento de estas cadenas y, por consiguiente, a un defecto en la hemoglobinización dentro del eritrocito y muerte del glóbulo rojo en la médula ósea (eritropoyesis inefectiva) o su destrucción periférica (hemólisis). El síndrome talasémico se caracteriza por ausencia o déficit hereditario en la producción de algunas de las cadenas de la globina, bien sea la  $\alpha$  o la  $\beta$ . En la talasemia  $\alpha$  se sintetizan deficientemente las cadenas  $\alpha$  debido a que no hay RNAm, lo que conlleva una síntesis excesiva de cadenas  $\beta$ . La talasemia  $\beta$  se distingue por la presencia de hemoglobina fetal después del período neonatal; en ausencia de cadenas  $\beta$  se sintetizan cadenas  $\delta$ , aunque no lo suficiente como para compensar el déficit de las cadenas  $\beta$ ; cuando el déficit en la producción de cadenas  $\beta$  es total se denomina talasemia  $B^0$ , y cuando es parcial,  $B^+$ .

Todas las talasemias tienen en común las siguientes características: 1. *Disminución en la síntesis de la hemoglobina*. Los glóbulos rojos son hipocrómicos y microcíticos. El VCM está disminuido

pero, a diferencia de la anemia por déficit de hierro, la cantidad de glóbulos rojos está aumentada en relación a las cifras de la hemoglobina. 2. *Desequilibrio de las cadenas  $\alpha/\beta$* . Este desequilibrio conlleva el que las cadenas de la globina acumuladas precipiten y se formen agregados insolubles (en especial la  $\beta$  talasemia), lo cual produce una eritropoyesis ineficaz en la médula ósea y por consiguiente hemolisis (anemia). 3. *Eritropoyesis compensadora en la médula ósea*. Alteraciones óseas, esplenomegalia, hepatomegalia.

**$\alpha$  talasemia.** Como existen cuatro genes para la cadena  $\alpha$ , dependiendo de cuantos estén afectados, se distinguen:

*Hidropesía fetal por  $\alpha$  talasemia.* La delección afecta a los cuatros genes. Es incompatible con la vida. Solo se produce en el individuo la Hb Bart ( $\gamma_4$ ), ya que el feto normal solo sintetiza cadenas  $\alpha$  y  $\gamma$ .

*Enfermedad por hemoglobina H.* La delección afecta solo a tres genes. Un cromosoma no es adecuado para la síntesis de las cadenas  $\alpha$ , y el otro sí, pero de forma parcial. El 70% de la hemoglobina es Hb A, y el 30% es HbH ( $\beta_4$ ). La Hb H es menos soluble y posee mayor afinidad por el oxígeno. La enfermedad se caracteriza por ser una anemia hemolítica hipocrómica microcítica con esplenomegalia. El tratamiento es la transfusión de concentrado globular (SOS) y ácido fólico. En raras ocasiones es necesaria la esplenectomía.

*Rasgo  $\alpha$  talasémico.* La delección afecta solo a dos genes. Existe una discreta disminución de las cifras de hemoglobina. La anemia es microcítica e hipocrómica con un aumento compensador en la cantidad de los glóbulos rojos. En la electroforesis de la hemoglobina se aprecian valores de Hb A<sub>2</sub> y Hb F dentro del rango normal.

*$\alpha$  talasemia silente.* Solo hay un gen afectado. El paciente está asintomático y sin anemia (la cantidad de glóbulos rojos están en el nivel normal-alto, y el VCM está normal o ligeramente disminuido). Representa al individuo portador (silente) de la enfermedad.

**$\beta$  talasemia.** Existe un déficit en la síntesis de la hemoglobina por mutaciones puntuales en las cadenas  $\beta$ : el déficit puede ser parcial ( $\beta^+$  talasemia) o total ( $\beta^0$  talasemia), por tanto, hay una disminución o ausencia de la HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) con un aumento de la Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) y Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Al quedar un exceso de cadenas  $\alpha$  libres, estas precipitan en los eritroblastos provocando eritropoyesis ineficaz (aborto intramedular). Por otro lado, en los órganos

hematopoyéticos existe un intento de compensar el déficit con un aumento en la actividad eritropoyética, lo que se manifestará por hepatoesplenomegalia y alteraciones óseas (cráneo en cepillo). Se distinguen los siguientes tipos de  $\beta$  talasemia:

*$\beta$  talasemia menor o rasgo  $\beta$  talasémico.* Es el estado heterocigoto para una mutación del gen  $\beta$ . Es la forma más frecuente de talasemia en el mundo. Hay una ligera hepatoesplenomegalia, ictericia y clínica de síndrome anémico. Las cifras de hemoglobina están alrededor de 11-13 g/dl, el VCM está disminuido, el ADE suele estar normal, el número de glóbulos rojos es normal o aumentado y en la electroforesis de hemoglobina (es la prueba básica para el diagnóstico) se aprecia niveles aumentados de HbA<sub>2</sub> y en ocasiones también de HbF, dado que estos dos tipos de hemoglobinas no precisan cadenas  $\beta$  para su formación.

*$\beta$  talasemia intermedia.* Es producida por una mutación genética con expresividad clínica intermedia entre los estados hetero y homocigótico puro. Con respecto a la talasemia menor, la anemia es más intensa, así como las alteraciones óseas. Las cifras de hemoglobina oscilan entre 7-10 g/dl y con valores aumentados de HbF. El tratamiento es la transfusión de concentrado globular (SOS) y ácido fólico (Fig. N° 2).

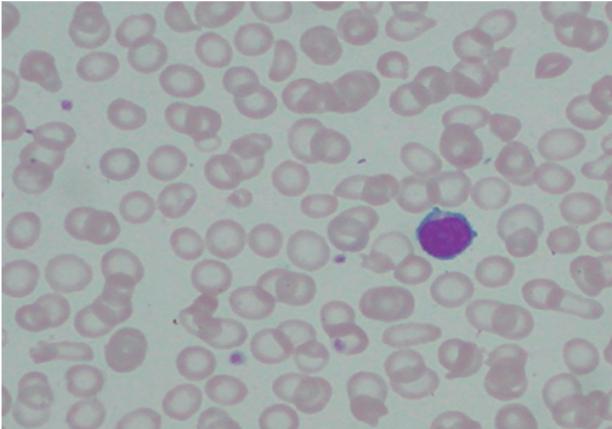


FIGURA N° 2. Sangre periférica. Microcitosis, anisocromía en UN paciente con diagnóstico de  $\beta$  talasemia intermedia. (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

*β talasemia mayor o anemia de Cooley.* Es el estado homocigoto para una mutación del gen  $\beta$ . Es la forma más grave de anemia hemolítica congénita. Se caracteriza por presentar una anemia severa con ictericia que aparece a partir del cuarto mes de vida (cuando cambia la cadena  $\gamma$  por la  $\beta$ ). De no tratarse en forma precoz, el paciente desarrolla hepatomegalia y esplenomegalia gigante, facie mongoloide y alteraciones óseas (cráneo en cepillo) y alteraciones cardiacas (hipoxia crónica). La cifra de hemoglobina es inferior a 7 g/dl, con una microcitosis e hipocromía acentuada y un aumento de la Hb F. Es usual observar en estos pacientes compromiso hepático, cardiaco y endocrino secundario a la sobrecarga de hierro (hemocromatosis), lo cual empeora aún más el daño previo de estos órganos.

El tratamiento consiste en programas de transfusión durante el periodo de crecimiento y desarrollo del niño para mantener cifras de hemoglobina en 10 g/dl y evitar así las complicaciones secundarias a la hipoxia tisular. Estos pacientes se hacen dependientes de la transfusión, lo cual implica una sobrecarga de hierro, que ha de evitarse con el uso de quelantes del hierro. En casos de hiperesplenismo o si los requerimientos transfusionales superan los 200 ml/Kg/año está indicada la esplenectomía, cuyo objetivo es reducir los requerimientos transfusionales. El único tratamiento en la actualidad es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Fig. N° 3).

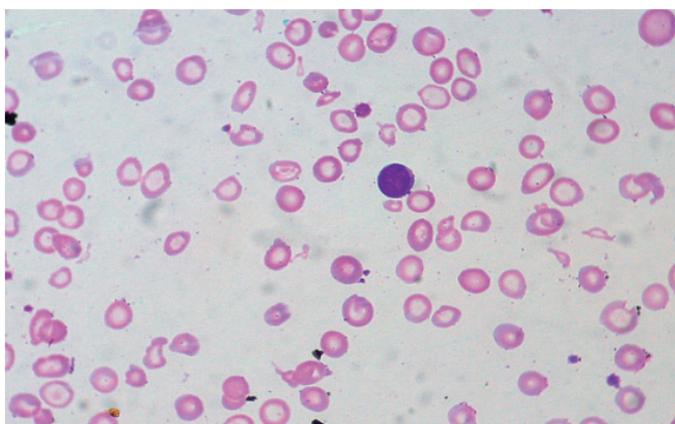


FIGURA N° 3. Sangre periférica. Microcitosis, anisocromía, dianacitos y policromatofilia en un paciente con diagnóstico de  $\beta$  talasemia mayor (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

## Anemia drepanocítica

La drepanocitosis o anemia de células falciformes se caracteriza por la presencia de la hemoglobina S (HbS), que resulta de la sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena  $\beta$ ; con una fuerte tendencia a agregarse cuando está en la forma de desoxihemoglobina. Se observa con mayor frecuencia en África tropical, donde el número de heterocigotos llega hasta un 40%. La frecuencia en América varía alrededor del 9%. En Venezuela, la mayor incidencia ocurre donde predomina la población negra: la costa centrooriental y en el estado Zulia (Bobures). En las zonas palúdicas se observa un incremento de la HbS, en parte porque el *Plasmodium* aumenta las mutaciones de la hemoglobina normal a Hb S (mecanismo de selección natural).

La hemoglobina del adulto posee dos cadenas  $\alpha$  y dos  $\beta$ , con 141 y 146 aminoácidos respectivamente, para un total de 574 aminoácidos. La hemoglobina, normalmente se presenta en dos formas denominadas *oxi* y *desoxihemoglobina*; la poca oxigenación de la hemoglobina la desplaza hacia la desoxihemoglobina. Se ha determinado que en el proceso drepanocítico se pierde potasio rápidamente, se altera la fosforilación de la membrana y aumenta el contenido del calcio en la membrana de los drepanocitos. Los pacientes con drepanocitosis en la infancia son de talla más baja y presentan retraso de la pubertad, pero en la adolescencia, su desarrollo es mayor que una persona normal. La severidad de la enfermedad depende de muchos factores: hereditarios y adquiridos.

### *Factores hereditarios*

- a. Cantidad de Hb S en el glóbulo rojo. Cuando son portadores asintomáticos contienen menos del 50% de Hb S y el resto normal, y cuando son sintomáticos, la Hb S puede llegar al 90%
- b. Asociación a otras hemoglobinopatías C o D, que aumentan la formación falciforme
- c. Presencia de hemoglobina fetal (Hb F). Esta evita o previene la formación de polímeros de Hb S y la deformidad del glóbulo rojo; a mayor cantidad de Hb fetal, mayor protección. Por otra parte, cuando la talasemia  $\alpha$  se asocia a la Hb S, se protege el eritrocito de la deformación

- d. Glucosa  $\alpha$ -6-fosfato deshidrogenasa. Su déficit protege al glóbulo rojo drepanocítico.

*Factores adquiridos*

- a. Desoxigenación. La Hb S forma polímeros cuando es desoxigenada, esto lleva a la deformación alargada del glóbulo rojo denominada *drepanocito*, responsable de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, como las lesiones vaso-oclusivas y tisulares. Cuando la PaO<sub>2</sub> desciende por debajo de 15 mm de Hg, un portador de Hb S hace crisis falciforme, mientras que un enfermo drepanocítico hace la crisis con una Pa O<sub>2</sub> de 40 mm Hg. La hipoxemia puede presentarse en neumonías, uso de anestesia, cirugía, temperaturas extremas, estrés físico o psíquico y ascensos a grandes alturas
- b. Otros factores que aumentan la formación de drepanocitos son las bajas temperaturas, el estasis vascular mayor de 2 a 4 minutos (vn=15 segundos), la acidosis y los estados hipertónicos intravasculares, como ocurre en la deshidratación.

Las manifestaciones clínicas de las drepanocitosis son casi siempre desencadenadas por procesos infecciosos y se caracterizan por infartos y crisis que pueden ser aplásicas (con fallo medular transitorio), megaloblásticas, de secuestro y hemolíticas. Los infartos resultan de la obstrucción de los vasos por hematíes falciformes, y ocurren frecuentemente en los huesos de las extremidades, tórax y abdomen, caracterizados por crisis de dolor severo. El “*síndrome torácico agudo*” cursa con fiebre, dolor pleurítico, dolor abdominal referido, tos, infiltrados pulmonares e hipoxemia. Los episodios de secuestro ocurren en lactantes y niños en la primera y segunda infancia; se caracterizan por acumulación de hematíes en el bazo. Las crisis hemolíticas suelen ser crónicas y producen ictericia con anemia que oscila entre 5 y 10 g de hemoglobina.

Otras manifestaciones de la drepanocitosis consisten en alteraciones óseas, del sistema nervioso, hematuria, hepatoesplenomegalia en la infancia, hepatomegalia en el adulto, úlceras en los miembros inferiores, osteomielitis por *Salmonellas* y priapismo.

1. Alteraciones óseas. Los huesos presentan adelgazamiento de la cortical y ampliación de los canales medulares; los cuerpos vertebrales pueden ser bicóncavos, como “vértebras de pescado”. Se presenta osteoesclerosis y zonas de infartos óseos que

simulan osteomielitis y artritis aguda; por otra parte, la necrosis medular puede provocar infecciones por *Salmonella*. Se describe en niños el síndrome de manos y pies o dactilitis, caracterizado por tumefacción de los dedos, en particular la articulación interfalángica proximal de los metacarpianos y metatarsianos.

2. Alteraciones del sistema nervioso central. Somnolencia, cefalea, ceguera temporal o permanente, afasias, parestesias, hemiplejía, parálisis de nervios craneanos, convulsiones y coma.
3. Hematuria. Se debe a la estasis sanguínea, la hipoxia, la hiposmolalidad y el pH bajo, que favorece la falciformación con lesiones de la médula renal.
4. Esplenomegalia. Está presente en la primera infancia; no se observa en el adulto debido a la autoesplenectomía que se produce por múltiples infartos, excepto un doble heterocigoto HbS/C.
5. Hepatomegalia. Es frecuente y puede llegar hasta la cresta ilíaca.
6. Úlceras de los miembros inferiores. Se deben a la estasis vascular y a la hipoxia; son frecuentes alrededor de los tobillos.

El diagnóstico de la anemia drepanocítica se confirma mediante los siguientes procedimientos:

1. En el frotis de la sangre periférica se observan eritrocitos en forma de hoz y leucocitosis con desviación a la izquierda (en ausencia de infección) (Fig. N° 4).
2. Prueba de metabisulfito positiva, tanto en el portador como en el enfermo.
3. Electroforesis de hemoglobina a pH alcalino, que muestra la migración característica de la Hb S.
4. Sickle Scan. Se utiliza tanto para determinar HbS y C, con una sensibilidad de 98.4% y especificidad de 98.6% para el diagnóstico de drepanocitosis y un 100% para hemoglobinopatía C. Es una prueba que se utiliza en el periodo neonatal y en pacientes con alto contenido de Hb fetal y concentraciones bajas de Hb S (1-2%).

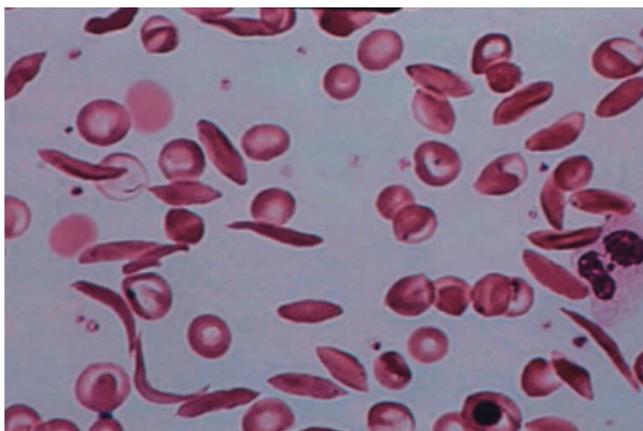


FIGURA N° 4. Sangre periférica. Eritrocitos en forma de hoz (drepanocitos) en un paciente con diagnóstico de anemia de células falciformes (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

El tratamiento de la anemia drepanocítica consiste en medidas generales y las específicas, para las crisis.

**Medidas generales.** Se basan en ciertas precauciones que previenen la aparición de las crisis: ubicar al paciente en una profesión sedentaria y apropiada, evitar la exposición al frío, tratar oportunamente los procesos infecciosos, evitar la deshidratación (como estos pacientes son incapaces de concentrar la orina (hipostenuria, tienden a la deshidratación), y finalmente, usar permanente del ácido fólico, 1 mg VO diario. Inmunizaciones para el *S. pneumoniae* y penicilina profilaxis, porque en los niños es frecuente la sepsis por este microorganismo.

#### *Tratamiento para las crisis de infarto*

- a. Cubrir al paciente para mantener temperaturas adecuadas y evitar el enfriamiento.
- b. Hidratación suficiente, de 3 a 4 litros diarios.
- c. Oxigenoterapia en caso de procesos infecciosos o hipoxemia.
- d. Transfusiones de concentrado globular para reducir el porcentaje de Hb S a menos de 30% en anemias severas; además, disminuyen las crisis aplásicas ocasionadas por el *Parvovirus B19*. En algunas oportunidades ayudan al alivio del dolor,

junto al acetaminofen; AINES u opiáceos si son necesarios. También se ha usado la eritropoyetina para recuperar la anemia.

- e. Bicarbonato de sodio: hasta 20 g EV diarios en dosis divididas.
- f. Exanguinotransfusión con recambios hasta de 10 a 20 unidades; se emplea para pacientes graves que no respondan a las medidas anteriores.
- g. Hidroxiurea. Reduce la crisis drepanocítica al aumentar la concentración de Hb F, y reduce el conteo de neutrófilos, reticulocitos y monocitos. Se indica en casos de crisis a repetición y anemia severa, a la dosis de 20 mg x Kg VO OD por dos meses; aumentar 500 mg cada 2 meses hasta un total de 2.500 mg diarios (dosis máxima 35 mg/Kg diarios). En pacientes con compromiso renal se emplean dosis de 5 mg x Kg. Son necesarios controles hematológicos frecuentes.
- h. Quelantes del hierro. El deferasirox a la dosis de 20 mg x Kg/peso VO OD.

#### *Tratamiento de las úlceras de los miembros inferiores*

- a. Vendajes con sulfato de zinc e higiene local para evitar infecciones sobreagregadas.
- b. Injertos de piel para úlceras extensas y rebeldes al tratamiento.
- c. Corregir la anemia a base de concentrados globulares que favorezcan la cicatrización.

#### *Tratamiento de las alteraciones retinianas*

Las hemorragias y ceguera son el resultado de la neovascularización. La fotocoagulación intraocular de nuevos vasos cumple un papel importante en la prevención de este proceso.

#### Hemoglobinopatía c

Es una hemoglobinopatía de curso benigno en la que el ácido glutámico es sustituido por la lisina en posición 6 de la cadena beta de la globina. Se hereda con carácter autosómico recesivo; está presente en un 28% de los negros africanos y en un 3% de los negros del Nuevo Mundo. En estos pacientes, los glóbulos rojos son más

rígidos que los normales. Los pacientes heterocigotos (A/C) son asintomáticos, pero los homocigotos (C/C) pueden cursar con dolores abdominales intermitentes, esplenomegalia moderada a gigante, litiasis biliar e ictericia leve. Los exámenes de laboratorio en la forma (C/C) revelan:

1. Anemia leve (8 a 12 g% de Hb).
2. Frotis de sangre periférica. Glóbulos rojos normocíticos normocrómicos, microesferocitos escasos, cristales intracitoplasmáticos y dianacitos aumentados (85 a 100% del total de las células).
3. Fragilidad osmótica disminuida.
4. Electroforesis de la hemoglobina que muestra la migración característica de la Hb C.
5. Sickle Scan. Se utiliza tanto para determinar HbS y C, con una sensibilidad de 98.4% y especificidad de 98.6% para el diagnóstico de drepanocitosis y un 100% para hemoglobinopatía C.

El tratamiento de la hemoglobinopatía C consiste en ácido fólico cuando los requerimientos están aumentados, como en el embarazo, lactancia o durante las crisis hemolíticas.

## Anemia hemolítica autoinmune

Se caracteriza por el acortamiento de la vida media de los glóbulos rojos *in vivo* debido a un proceso autoinmune dirigido contra los eritrocitos del paciente; como consecuencia de ello se producen manifestaciones clínicas resultantes de la destrucción acelerada de los glóbulos rojos. Predomina en la mujer en más de un 60%, generalmente por encima de los 40 años, y ocurre en cualquier grupo étnico. Los autoanticuerpos suelen ser IgG o IgM específicos para los antígenos de los hematíes. Puede ser producida por “autoanticuerpos calientes” (IgG), que actúan a 37°C, o en “frío” (IgM) y reaccionan a temperatura ambiente. Se clasifican en primarias o idiopáticas y secundarias (enfermedades del tejido conectivo, procesos linfoproliferativos, linfomas, cáncer de ovario, infecciones, enfermedades granulomatosas y, finalmente, con el uso de medicamentos como la metildopa por tiempo prolongado o quinidina y la penicilina a altas dosis. Las anemias hemolíticas adquiridas primarias tienen mejor pronóstico que las secundarias.

Las manifestaciones clínicas, muchas veces están dadas por la enfermedad primaria, con un curso de remisiones y recaídas. Se puede encontrar anemia, fiebre, ictericia y hepatoesplenomegalia; este último hallazgo es notable en la anemia hemolítica autoinmune secundaria. Son frecuentes las tromboflebitis e infecciones durante el tratamiento a base de inmunosupresores y la esplenectomía. Los hallazgos de laboratorio de las anemias hemolíticas adquiridas son semejantes a las otras anemias hemolíticas, pero el diagnóstico se comprueba con el Coombs directo positivo, que detecta IgG unidas al glóbulo rojo (Fig. N° 5).

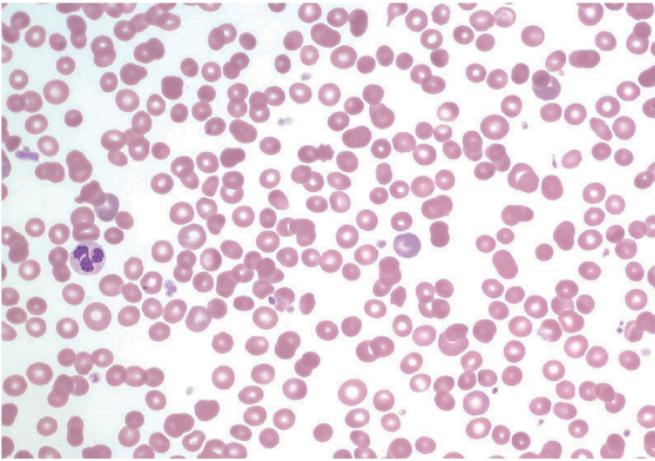


FIGURA N° 5. Sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune. (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida, Venezuela)

El tratamiento consiste en medidas generales y farmacológicas (corticoesteroides, azatioprina, inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales anti-CD20, y ciclofosfamida). La transfusión se usa solo cuando pelagra la vida del paciente, se hace con los concentrados globulares que menos aglutinen los eritrocitos, y deben administrarse lentamente (prueba modificada *in vivo*), con vigilancia estricta, para detectar cualquier aumento de hemólisis.

**Corticoesteroides.** Son los medicamentos de elección para la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, con un 65% de respuesta. Cuando la hemólisis es muy acelerada se inicia con metilprednisolona 1 g EV OD por 3 días; simultáneamente se administra

prednisona, 1 mg/Kg diariamente. Estas dosis se mantienen hasta estabilizar la Hb y el hematocrito. Una vez controlada la Hb y cuando descendan los reticulocitos, se reducen 5 mg semanales hasta llegar a 15 mg VO diarios. Esta dosis se mantiene por dos a tres meses hasta negativizar el Coombs directo, y se elimina en uno o dos meses. Si no hay respuesta al tratamiento anterior en uno o dos meses, y si para mantener la remisión son necesarios más de 15 mg diarios de prednisona, se plantea la esplenectomía.

*Azatioprina.* Se emplea cuando la esplenectomía y un nuevo intento con corticoesteroides (hasta 200 mg diarios) hayan fallado; produce remisión en el 55% de los pacientes sin causar depresión medular. La dosis es de 2 a 2.5 mg/Kg VO diarios.

*Ciclofosfamida.* Tiene un gran poder citostático y alquilante, por lo que se debe limitar su uso. La dosis es de 100 mg VO diarios o de 500 a 1000 mg EV en bolo mensual bajo control estricto hematológico.

*Rituximab.* Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20; antígeno expresado por las células B linfoides, mas no por las células plasmáticas. La unión rituximab y las células que expresan CD20 resulta en muerte celular por citotoxicidad, activación del complemento o apoptosis. Es una alternativa para pacientes con anemia hemolítica autoinmune refractaria a los esteroides o esplenectomía, con un 50% de respuesta y menos toxicidad que otros agentes inmunosupresores.

*Inmunoglobulina.* El empleo de la dosis convencional (0.4g x Kg/peso) es ineficaz debido a que estos pacientes presentan una gran hiperplasia del SMF, por lo cual requieren altas dosis de inmunoglobulina. (1g x Kg por 5 días).

## Déficit de glucosa $\alpha$ 6-fosfato deshidrogenasa

Es una anemia hemolítica poco frecuente, ligada al sexo, que predomina en el hombre, y frecuente en descendientes africanos y del mediterráneo. La *glucosa  $\alpha$  6-fosfato deshidrogenasa* es necesaria en la vía de las pentosas, ligada a la desintoxicación de los peróxidos formados. Como consecuencia de ello, los grupos sulfidrilos de la Hb se oxidan y la Hb tiende a precipitar dentro del hematíe, formando los cuerpos de Heinz. Los pacientes presentan los

episodios hemolíticos cuando ingieren medicamentos oxidantes o sufren infecciones. Pueden cursar con una sintomatología que pasa inadvertida y autolimitada. Los pacientes gravemente afectados consultan por dolor abdominal, ictericia, anemia, hemoglobinuria, y no presentan esplenomegalia. Los exámenes de laboratorio son comunes a las anemias hemolíticas, y lo que confirma la enfermedad es una disminución cuantitativa y cualitativa de la glucosa  $\alpha$  6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos. El tratamiento consiste en evitar los medicamentos oxidantes (aspirina, quinidina, cloranfenicol, sulfas, dapsona, primaquina, nitrofurantoína, furazolidona y naftalina), terapia oportuna de las infecciones, ácido fólico durante las crisis y concentrado globular, si es necesario.

### Déficit de piruvatoquinasa

Se le ha llamado “anemia hemolítica congénita no esferocítica”, y consiste en un déficit enzimático heredado autosómico recesivo. La *piruvatoquinasa* forma parte de la vía anaeróbica. Las manifestaciones clínicas pueden ser de leves a severas, y son desencadenadas por procesos infecciosos. Cursan con anemia, ictericia, esplenomegalia variable, colelitiasis y úlceras en los miembros inferiores. El diagnóstico se basa en el hallazgo de glóbulos rojos anormalmente abigarrados y especulados, contraídos, y las alteraciones generales de las anemias hemolíticas. Para el diagnóstico se requieren los análisis enzimáticos específicos (*piruvatoquinasa*), que cualitativa y cuantitativamente están disminuidas. El tratamiento consiste en el manejo adecuado de las infecciones; la anemia marcada hace necesarias las transfusiones; el ácido fólico, la vacuna contra el neumococo y la esplenectomía si es necesaria.

### REFERENCIAS

- BIANCHI P, FERMO E, VERCELLATI C, MARCELLO AP, PORRETTI L, CORTELEZZI A, *et al.* Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica*. 2012; 97:516-523.

- BERENGUER PIQUERAS M, CABAÑAS P, MOYA ARNAO E, SALIDO F. Haemolytic anemias update. *Medicine*. 2016; 12(20): 1148-1158.
- CRISP RL, SOLARI L, VOTA D, GARCÍA E, MÍGUEZ G, CHAMORRO ME, *et al*. A prospective study to assess the predictive value for hereditary spherocytosis using five laboratory tests (cryohemolysis test, eosin-5'-maleimide flow cytometry, osmotic fragility test, autohemolysis test, and SDS-PAGE) on 50 hereditary spherocytosis families in Argentina. *Ann Hematol*. 2011; 90:625-634.
- CHEN G, ZHANG D, FUCHS TA, MANWANI D, WAGNER DD, FRENETTE PS. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood*. 2014;123 (24):3818-27.
- CONRAN N. Intravascular hemolysis: a disease mechanism not to be ignored. *Acta Haematol*. 2014; 132 (1):97-9.
- DANJOU F, ANNI F, GALANELLO R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *Haematologica*. 2011; 96(11):1573-5.
- DONATO H, CRISP RL, RAPETTI MC, GARCÍA E, ATTIE M. HEREDITARY Spherocytosis. Review. Part II. Symptomatology, outcome, complications, and treatment. *Arch. argent. pediatr*. 2015;113(2):168-176.
- DAVIS SL, LITTLEWOOD TJ. The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood Rev*. 2012; 26(2):65-71.
- FERNÁNDEZ J.J, BALLESTER E, GONZÁLEZ M. SERRANO J, TAMAYO A.T, MARTÍN C, BURGALETA A. Inmunoglobulinas intravenosas en los episodios graves de anemia hemolítica autoinmune: resultados comparativos en 21 episodios de un único centro. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141: 201-4.
- FRANÇOIS MULLIER, ELODIE LAINEY, ODILE FENNETEAU, LYDIE DA COSTA AND FRANÇOISE SCHILLINGER, *et al*. Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful

for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study. *Annals of hematology*. 2011; 90(7):759-768.

Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol*. 2012; 156:37-49.

GALLEGHER PG. Hemolytic anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. pp. 789-801.

GONZÁLEZ MESONES A, GONZÁLEZ DE VILLAMBROSIA A, BATLLE A, INSUNZ A. Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. *Medicine*. 2012; 11: 1246-9.

INATI A, KHORIATY E, MUSALLAM KM. Iron in sickle-cell disease: what have we learned over the years? *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56:182-90.

JAGER U, LECHNER K. Autoimmune hemolytic anemia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. pp. 231-243.

KLAUS LECHNER AND ULRICH YEGER. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116(11):1831-1838.

PERROTTA S, GALLAGHER G, MOHANDAS N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008; 372: 1411-26.

PETERS M, HEIJBOER H, SMIERS F, GIORDANO PC. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ*. 2012; 25:44.

PHELIPE GABRIEL, SANTOS SANT' A, MOREIRA A, TEIXEIRA C, PACHECO ML, BEZERRAA K, PEREIRA BORGES S, *et al*. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017; 39(1):40-45.

- PAIXÃO MAIOLI MC, RIBEIRO SOARES A, BEDIRIAN R, DAVID ALVES U, LIMA MARINHO C, LOPES AJ. Relationship between pulmonary and cardiac abnormalities in sickle cell disease: implications for the management of patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016 ;38 (1):21-27.
- RAMOS-MEDINA R, CORBÍ AL, SÁNCHEZ-RAMÓN S. Inmunoglobulinas intravenosas: llave inmunomoduladora del sistema inmunológico. *Med Clin (Barc).* 2012; 139:112-7.
- VIVES CORRONS JL. Últimos avances en el diagnóstico de las enzimopatías hereditarias. *Rev Esp Pediatr.* 2012 ; 68 Supl3: 226-30.
- WEATHERALL DJ. Thalassaemia: the long road from the bedside through the laboratory to the community. *Transfus Med.* 2011;21(4):218-23.
- Youngsters I, Arcavi L, Schechmaster R, Akaizen Y, Poplish H, Shimonov J et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Safety,* 2010; 33 (9):713-26.
- Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia: a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med.* 2011; 69:177-84.
- Zantec N, Koepsell S, Tharp D, Corin C. The direct antiglobulin test. A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol.* 2012; 87: 707-709.

**ANEMIA Y CIRUGÍA***Arfilio A. Mora C.*

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) son consideradas anemia cifras de hemoglobina dos medidas estándar por debajo de la media normal para la edad, altitud y sexo, que generalmente corresponde a una hemoglobina menor de 14 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres. La anemia preoperatoria no es un simple resultado de laboratorio, sino un importante y modificable factor de riesgo de morbilidad perioperatoria, factor este bien aceptado que no debe solucionarse con transfusiones sanguíneas, evitando así sus efectos adversos y que se debe investigar exhaustivamente.

Se ha estimado que alrededor de un 15-18% de los pacientes presenta anemia en el preoperatorio, valores que se incrementan en los mayores de 65 años. La etiología por orden de frecuencia es 30% carencial, 30% secundaria a procesos inflamatorios agudos o crónicos (renales o neoplásicos) y un 40% de causa mixta y desconocida. La anemia carencial puede incluso hallarse en pacientes no anémicos cuyo 18% presenta un déficit de hierro sin anemia, un 5% de vitamina B<sub>12</sub> y 2% de ácido fólico.

Durante el período intra y postoperatorio de una cirugía mayor, la anemia preoperatoria es frecuente y se exagera por el sangrado quirúrgico y el proceso inflamatorio derivado de aquella. En sí, constituye un factor de riesgo independiente de una cirugía mayor, inclusive si el valor de la hemoglobina haya sido incrementado con transfusiones. Por consiguiente, está indicado el tratamiento farmacológico para optimar las cifras de hemoglobina preoperatoria, excepto en los casos en que el retardo de su corrección conduzca a un mayor riesgo para el paciente. Si los análisis de laboratorio preoperatorio se hacen poco antes de la cirugía no habrá tiempo suficiente para corregir la anemia (cirugías electivas), por tanto, se deben hacer 30 días antes. Se debe solicitar una hematología completa y el frotis de sangre periférica, y de constatare alguna alteración se debe solicitar la evaluación especializada.

**Terapia con sales de hierro en la anemia preoperatoria.** La terapia debe iniciarse 4 semanas antes de la cirugía, y debe ser tanto oral como endovenosa. La dosis debe ser de 100 mg de hierro elemental VO TID por 30 días, lejos de la ingesta de los alimentos e ingeridos con agua o alimentos cítricos (estos favorecen la absorción). Entre sus ventajas está su bajo costo, la fácil administración y su aceptable tolerancia; es útil en la anemia moderada (Hb 8-10 g/dl) y en los pacientes con ferropenia sin anemia. Entre sus desventajas está una respuesta lenta que es observada por lo general a los 15 días de iniciado el tratamiento.

El hierro endovenoso está indicado en los pacientes con Hb < 8 g/dl, intolerancia a la vía oral, malabsorción, falta de respuesta a las sales de hierro oral y cuando se requiera una respuesta rápida en 7 a 10 días; el margen de seguridad del hierro parenteral es bastante aceptable. Existen dos presentaciones farmacológicas, el hierro sacarosa y hierro carboximaltosa, así como dos formas para prescribirlos. El hierro sacarosa es la presentación más segura; la dosis es de 600 mg máximo por semana (200 mg 3 veces por semana diluido en 300 cc de solución salina 0,9% en una infusión de 3 horas) por 2 a 4 semanas. En una ferropenia sin anemia se puede utilizar una dosis de 600 mg de hierro sacarosa más eritropoyetina 30.000 U 48 horas antes de la cirugía para disminuir la anemia postoperatoria. Otra forma de prescripción endovenosa recomendada es mediante el empleo de la siguiente fórmula:

Dosis (mg):  $[\text{Hb deseada (g/dl)} - \text{Hb del paciente (g/dl)}] \times$   
 $\text{peso corporal (Kg)} \times 2.4 + 500 \text{ mg}$  (para reponer los depósitos), en una sola dosis

Con el empleo de esta fórmula se calcula la dosis total de hierro para el paciente incluyendo la dosis de depósito, la cual no está estipulada en la prescripción previa, ya que solo es para estabilizar el paciente para su acto quirúrgico.

En relación con el riesgo de infección, varios estudios han demostrado que no existe un incremento de infección en los pacientes que reciben hierro endovenoso siempre que se mantengan las dosis recomendadas, ya que en caso de sobredosis, los valores sanguíneos pueden superar la capacidad de transporte de la transferrina y resultar en niveles elevados de hierro libre plasmático y su eventual toxicidad (hemosiderosis).

La pobre respuesta al hierro oral en algunos pacientes se explica por el papel de la hepcidina (principal regulador del hierro). La hepcidina reduce la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis, ya que regula su absorción intestinal, su almacenamiento y su liberación por parte de los macrófagos hepáticos. El incremento del hierro plasmático estimula la producción hepática de hepcidina y, por consiguiente, inhibe su absorción intestinal, por lo cual el hierro oral es ineficaz. En pacientes ancianos con comorbilidades es difícil precisar si cursa con una anemia ferropénica o por enfermedades inflamatorias crónicas; por tanto, el diagnóstico suele ser difícil, ya que el hierro sérico, la TIBC, el IST, la ferritina y la determinación de zinc protoporfirina eritrocitaria (ZPP) no los diferencian claramente. En la anemia por enfermedades inflamatorias crónicas, el hierro sérico y TIBC están disminuidos, con un nivel normal o elevado de ferritina, en contraste con la anemia ferropénica. Para ello se determina el índice sTfR-ferritina y los niveles de hepcidina; además de que se deben valorar los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular, el fibrinógeno y la proteína C reactiva, que orientan a una anemia por enfermedad inflamatoria. En estos pacientes es preferible utilizar el hierro endovenoso.

**Evaluación hematológica preoperatoria.** Esta evaluación es fundamental para detectar el riesgo de sangrado y, por ende, disminuir los requerimientos transfusionales perioperatorios. Comprende una historia clínica meticulosa que incluya antecedentes de sangrado personal y familiar (sangrado en cirugías previas, exodoncia, epistaxis, menorragias, equimosis frecuentes y espontáneas), antecedentes de enfermedad hepática, renal o trastornos mieloproliferativos agudos o crónicos. Ingesta reciente de medicamentos que afectan la función plaquetaria o la coagulación, como ASA, AINES, clopidrogel, heparinas de bajo peso molecular, cumarínicos, vitamina E, antidepresivos inhibidores de la serotonina (fluoxetina y paroxetina), productos naturales como ginseng, ginko bilova, ajo y el omega 3. Todos ellos deben ser suspendidos 5 días antes de la cirugía. En el caso de dabigatrán y rivaroxabán, la suspensión debe ser 2 a 4 días y siempre bajo la supervisión del hematólogo y el médico tratante.

### **Alternativas en la transfusión sanguínea**

Con el fin de evitar la transfusión de sangre alogénica existe la alternativa en cirugía electiva de transfundir la sangre del propio paciente (transfusión autóloga), la cual es aplicable a cualquier

paciente, pero especialmente a los enfermos con creencias religiosas que no aceptan una transfusión sanguínea o en los que se dificulte conseguir sangre compatible por la presencia de anticuerpos anti-eritrocitarios. Las alternativas de autotransfusión son las siguientes:

*Donación autóloga preoperatoria.* Consiste en la extracción de una o más unidades de sangre del paciente con el fin de conservarla almacenada hasta el día de la intervención quirúrgica electiva. Solo está justificada en las cirugías en las que la experiencia del cirujano y el tipo de intervención requieran la transfusión intraoperatoria. Esta alternativa ha perdido interés en los países industrializados por el mayor grado de seguridad de la transfusión alogénica hoy en día; sin embargo es una alternativa eficaz en países en vías de desarrollo, donde la donación voluntaria altruista es muy escasa. El esquema de autodonación y su eventual terapia (simultánea) con hematinicos debe ser diseñado y vigilado por el hematólogo con base en la cantidad solicitada por el médico tratante.

*Hemodilución normovolémica.* Este procedimiento se lleva a cabo en el quirófano, luego de la anestesia. Se le extraen al paciente dos o más unidades de sangre, se compensa la volemia con soluciones cristaloides o coloides y luego se reinfunden las unidades extraídas, particularmente si el sangrado en el curso de la cirugía lo amerita.

*Recuperación perioperatoria de sangre.* Consiste en recuperar la sangre del campo quirúrgico o en los drenajes postoperatorios, bajo condiciones estrictas de asepsia, para luego reinfundirla al propio paciente. Para ello se utilizan dispositivos que aspiran, anticoagulan, lavan, filtran y concentran la sangre recuperada y la retornan al paciente en forma de concentrado globular diluido en medio. Este procedimiento se justifica en casos en los que se estima una pérdida mayor de 1.500 ml de sangre, de manera que pueda recuperarse el equivalente de 1,5 a 2 unidades de concentrado globular.

**Sangrado y acto quirúrgico.** La lesión vascular secundaria a la cirugía u otros procedimientos invasivos conduce a una pérdida de la integridad del endotelio vascular, lo cual favorece la puesta en marcha de los mecanismos de defensa antihemorrágica del organismo, principalmente la hemostasia primaria, responsable de la formación del tapón hemostático plaquetario local y del sistema plasmático de la coagulación (hemostasia secundaria), encargada

de la formación del coágulo de fibrina estable y definitivo. En la cirugía abdominal, cardíaca y vascular, estos mecanismos fisiológicos pueden estar inhibidos por múltiples factores como, por ej., una lesión tisular importante, el uso de heparina o la administración previa de antiagregantes plaquetarios o antitrombóticos, que contribuyen al riesgo o establecimiento de complicaciones hemorrágicas. Los riesgos de sangrado quirúrgico se clasifican en alto y bajo.

*Riesgo alto:* cirugía intracraneal o espinal, revascularización de una arteria coronaria o válvula cardíaca, reparación de un aneurisma de aorta y otras cirugías vasculares mayores, cirugía plástica reconstructiva, cirugía ortopédica mayor como cadera o rodilla, cirugía de próstata, cirugía mayor neoplásica y amigdalectomía.

*Riesgo bajo, clínicamente trascendente:* resección de colon y pólipos sésiles, biopsia de riñón o próstata, cirugía de retina.

*Riesgo bajo, sin trascendencia clínica:* cirugía odontológica, oftalmológica y de piel.

**Técnicas para reducir el sangrado quirúrgico.** Una buena técnica quirúrgica es el mejor aliado para minimizar el uso de sangre en cirugía, apotegma de uso frecuente en medicina transfusional. Uno de los pioneros de la educación quirúrgica moderna es William Stewart Halsted, cuya filosofía se basa en que la sangre pertenece al paciente, por lo cual estableció varios principios con el fin de minimizar la pérdida de sangre: hemostasia precoz, no dejar espacios muertos, buen afrontamiento anatómico y no maltratar los tejidos. Muchas técnicas aplicables en el acto quirúrgico han demostrado ser efectivas para disminuir el riesgo de sangrado, a saber:

1. Utilización de instrumentos de tecnología avanzada como el bisturí, electrocauterio y otros.
2. Uso de agentes hemostáticos locales como la goma de fibrina.
3. Posición correcta del paciente y su efecto sobre la compresión venosa
4. Tipo de anestesia utilizado; por ej., la anestesia espinal reduce el sangrado comparado con la anestesia general en la cirugía ortopédica de miembros inferiores.

5. Vigilar la temperatura corporal del paciente. La hipotermia intraoperatoria se ha correlacionado con un sangrado mayor y, por ende, con mayores requerimientos transfusionales. Una hipotermia leve (36°C) aumenta la pérdida de sangre en un 16% y el riesgo relativo de la transfusión en un 22%; la hipotermia (35°C) modifica la fisiología de la hemostasia y la coagulación al aumentar la fibrinólisis y reducir la adhesión plaquetaria al disminuir la liberación del tromboxano A<sub>2</sub>. Existe una disminución del 10% de la actividad de los factores de la coagulación por cada grado centígrado reducido. Afortunadamente, estas alternativas son reversibles al aumentar la temperatura corporal; además, es importante evitar la hipotermia (baja temperatura del quirófano, intensa administración de fluidos y efecto de los anestésicos). Considerar estos riesgos con los análisis de laboratorio (hemostasia primaria y secundaria) es, en general, poco viable porque solo con la puesta en práctica de la *tromboelastografía* en el quirófano se pueden detectar los cambios viscoelásticos del coágulo, como su firmeza, amplitud y grado de fibrinólisis.
6. Hipotensión inducida o controlada. Esta reduce el sangrado en la cirugía de oído, nariz, columna, estética y cadera; sin embargo, su seguridad ha sido cuestionada por muchos anestesiólogos por el riesgo de hipoperfusión de tejidos con circulación terminal y el peligro de isquemia cerebral o miocárdica. Sin embargo, la introducción de fármacos como el remifentanilo han incrementado su seguridad.
7. Uso de antifibrinolíticos Su función es impedir la unión del plasminógeno a la fibrina y evitar su lisis, que logra estabilizar el coágulo. Se están utilizando ampliamente en muchas situaciones quirúrgicas o traumáticas con el fin de evitar o tratar eventos hemorrágicos. El ácido tranexámico es el más efectivo dada su potencia, 10 veces mayor que el ácido épsilon aminocaproico. Existe una disminución de 30 a 50% de las transfusiones con su uso preventivo en cirugía ortopédica, exéresis de tumores, cirugía abdominal y sangrado postparto. Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal crónica y en hematuria masiva de las vías urinarias superiores; su efecto colateral más importante es el riesgo de trombosis. La dosis de ácido tranexámico son de 1 g en bolo EV, previo a la cirugía, y luego, mantener 1 g en infusión continua en 4 a 6 horas; la vida media del fármaco es de 120 minutos. Existen otros agentes farmacológicos útiles en

situaciones especiales, como el fibrinógeno, complejo protrombínico y el factor VII activado.

## REFERENCIAS

- BISBE VIVES E. Tratamiento de la anemia preoperatoria en cirugía ortopédica mayor. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2015; 62 (1): 52–56.
- CELLA D, STONE AA. Health-related quality of life measurement in oncology: Advances and opportunities. *Am Psychol* . 2015;70: 175-85.
- CARRILLO-ESPER R, MONTEROS-ESTRADA IE, ROSALES-GUTIÉRREZ AO, ZEPEDA-MENDOZA AD, ALONSO-MARTÍNEZ D, SÁNCHEZ-MORENO MA Y COLS. Concentrado de complejo protrombínico en el perioperatorio. *Rev Mex Anest*. 2014; 38:35-43.
- CUENCA J, GARCÍA ERCE J, MUÑOZ M. Manejo de la anemia preoperatoria. En Cortes A. Ed. *Aplicaciones y prácticas de la Medicina Transfusional*. Primera edición. Colombia: publicación GCIAMT; 2012.
- HUNG M. A prospective observational cohort study to identify the causes of anaemia and association with outcome in cardiac surgical patients. *Heart*. 2015 ; 101(2):107-12.
- KAGOMA YK, CROWTHER MA, *et al*. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery. A systematic review of randomized trials. *Thromb Res*. 2009; 123: 687-696.
- MURPHY GJ, PIKE K, ROGERS CA, WORDSWORTH LS, STOKEL EA. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015; 372:997-1008.
- LEYLAND-JONES B. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast

- Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *JCO*. 2016; 34 ( 11): 1197-1207.
- LEAL-NOVAL SR. Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Documento Sevilla 2013. <http://dx.doi.org/10.16>
- MORA A. TRANSFUSIÓN EN CIRUGÍA. EN DiPASCUALE S. Y BORBOLLA J. Manual de Medicina Transfusional, McGraw-Hill. Interamericana. México. 2005: 235-260.
- PISANI A. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30:645-52.
- SHAVIT L, HITTI S, SILBERMAN S, MOUHIEDDINE M, BACHMANN LM, DRUML W. *et al*. Preoperative hemoglobin and outcomes in patients with CKD undergoing cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1536-1544.
- STANLEY L SCHRIER, MICHAEL AUERBACH. Treatment of iron deficiency anemia in adults. This topic last updated: In: Up to date William C Mentzer (Ed), Waltham, MA, 2016.
- SPIEGELSTEIN, HOLMES S, PRITCHARD G, HALPIN L. Preoperative hematocrit as a predictor of perioperative morbidities following nonemergent coronary artery bypass surgery. *J Card Surg*. 2015; 30:20-26.
- SUN C. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015; 13: 102–110.
- TIO M, RUIZ A. BASORA M. Medidas farmacológicas para reducir el sangrado. En Cortes A ed. Aplicaciones y prácticas de la Medicina Transfusional. Primera edición. Colombia: GCIAMT ; 2012.
- ZUFFEREY P, MERQUID F, LAPORTE S *et al*. Do antifibrinolytics reduce allogenic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology*. 2006; 105: 1034 – 1046.

## ANEMIA DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL. COMPONENTE HEMOLÍTICO

La anemia es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes que padecen trastornos renales, sobre todo en estado de cronicidad; esta se conoce como *anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC)*; en su etiopatogenia intervienen diversos factores. Fisiopatológicamente es una anemia arregenerativa, en sus inicios, morfológicamente es normocítica normocrómica y en fases tardías microcítica hipocrómica. La gravedad de la anemia es paralela al grado de insuficiencia renal y se debe a varios factores.

1. Disminución de la síntesis de *eritropoyetina* por las células intersticiales renales.
2. Inhibición de la eritropoyesis por factores plasmáticos que disminuyen la actividad de la *hemosintetasa* de los normoblastos.
3. Acción directa de diversas toxinas presentes en el plasma urémico (derivados guanidínicos) sobre los eritrocitos circulantes que acortan su vida media.
4. Efecto de ciertos contaminantes inorgánicos presentes en los líquidos empleados para la diálisis.

Es importante diferenciar la anemia de la insuficiencia renal crónica (pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal), de la insuficiencia renal aguda (IRA) que acompaña al síndrome hemolítico-urémico; en esta enfermedad, la hemólisis constituye la causa principal de la anemia, debido a la rotura de los eritrocitos en la microcirculación alterada por la trombosis arterial-capilar y se conoce como *hemólisis microangiopática*.

Las sustancias generadas en la IRC alteran la estructura de la membrana eritrocitaria que lleva a una disminución de la deformabilidad del eritrocito, hecho que facilita su precoz eliminación

por el filtro esplénico. Las alteraciones del glóbulo rojo pueden ser morfológicas, de la membrana, metabólicas y reológicas.

*Alteraciones morfológicas.* Es la alteración más frecuente observada en la anemia de la IRC, aunque tiende a ser más intensa en la IRA, que en la IRC. En la IRA se caracteriza por la presencia de *esquistocitos*, *equinocitos* y *microesferocitos*, fácilmente apreciados en un frotis de sangre periférica. Las alteraciones morfológicas se deben a la fragmentación de los eritrocitos en la microcirculación alterada por el proceso vasculítico (por la formación de microtrombos, donde las fibras que forman la red de fibrina se depositan en los capilares y pequeñas arteriolas). Al ponerse en contacto los eritrocitos con estas fibras se doblan en torno a ellas y se destruyen, favorecidas por la fuerza de la microcirculación sanguínea, y adoptan la morfología ya mencionada. En la IRC, las alteraciones morfológicas son menos intensas que en la IRA porque el componente vasculítico es menor, es decir, no hay fragmentación de los eritrocitos y solo predominan los equinocitos.

La influencia de estas alteraciones morfológicas en la hemólisis es evidente; se demuestra en primer lugar porque estas formas anormales son eliminadas por el sistema fagocítico mononuclear del lecho esplénico con la consiguiente hemólisis extravascular. En segundo lugar, por la desaparición de dichas alteraciones morfológicas cuando estos pacientes son sometidos a diálisis, al eliminar las sustancias tóxicas del plasma urémico.

*Alteraciones de la membrana.* Mientras que el mecanismo implicado en la IRA es consecuencia de una lesión mecánica secundaria a un proceso vasculítico, en la IRC se desconoce, pero en líneas generales es el resultado de la acción tóxica de las diversas sustancias acumuladas en el plasma de estos pacientes, que lesionan directamente los eritrocitos, hecho que hace disminuir su viabilidad y, por ende, la aparición de trastornos iónicos.

La alteración adquirida más conocida de la membrana eritrocitaria en el curso de la IRC es el déficit de la enzima *ATP-asa* (*Na-K-dependiente*). Esta enzima forma parte del complejo *ATP-asa* sensible a la “bomba de sodio”, cuya alteración funcional reduce la salida activa del sodio y la entrada del potasio en el eritrocito. Este equilibrio iónico se incrementa en los eritrocitos urémicos y ocurre por un aumento de la permeabilidad pasiva al sodio. Su influencia sobre la hemólisis se desconoce, por cuanto no suele acompañarse

de un aumento del sodio ni del contenido acuoso intraeritrocitario, hecho que explica que la resistencia osmótica de los eritrocitos urémicos sea normal o ligeramente disminuida. Recordemos que esta alteración iónica también afecta a los leucocitos.

*Alteraciones del metabolismo.* La existencia de alteraciones en el metabolismo eritrocitario en el curso de la IRC es un hecho bien conocido; entre ellas destacan el aumento de la *glucólisis anaeróbica* y el descenso adquirido de la actividad *transketolasa (TK)*, enzima situada en la vía de las pentosas. El mecanismo de dicha alteración es debido a la acción directa sobre el medio intraeritrocitario de diversos factores que ocurren en la IRC (hiperfosfatemia, acidemia y mayor grado de inmadurez eritrocitaria). Por otra parte, existen factores plasmáticos difusibles con actividad estimulante sobre la glucólisis, los cuales son exacerbados por ciertos componentes presentes en el líquido de diálisis, lo que se traduce en un aumento de consumo de glucosa y mayor producción de lactato.

*La hiperfosfatemia* es uno de los trastornos bioquímicos característicos de la IRC; se observa una correlación entre el nivel de fosfato plasmático y la concentración de fosfatos orgánicos intraeritrocitarios, principalmente ATP y *2,3 difosfoglicerato*, (*2,3 DPG*). El aumento del contenido de ATP, la alteración metabólica más llamativa del eritrocito urémico, seguido de un aumento del *2,3 DPG* o de otros fosfatos orgánicos como la *fructuosa 1,6 difosfato* (*F 1,6 DP*), glicerinaldehído 3 fosfato (*GA3P*), 3 fosfoglicerato (*3GP*), fosfoenolpiruvato (*PEP*) y piruvato, todos ellos metabolitos intermediarios de la glucólisis anaeróbica. Toda esta hiperactividad glucolítica es secundaria al exceso del fosfato plasmático que penetra en el eritrocito. También se sugiere que el aumento de la concentración de ATP es consecuencia de una función insuficiente de la bomba de sodio, donde el déficit adquirido de *ATP-asa* en la membrana eritrocitaria conduce a un acúmulo de ATP en el interior del eritrocito. Otros mecanismos considerados han sido las variaciones del pH sanguíneo o la inhibición selectiva de alguna de las enzimas de la glucólisis anaeróbica. Con objeto de explicar el aumento de ciertos metabolitos intermediarios se ha planteado la importancia del bloqueo de la glucólisis en la enzima *3-fosfoglicerato mutasa* (*3FGM*).

*El efecto del pH sanguíneo* tiene importancia como factor determinante de la concentración del *2,3 DPG* (curva de disociación de la hemoglobina, efecto Bohr), lo cual explica la falta de correlación

entre la concentración de este y el fosfato plasmático o la ausencia de un aumento del 2,3 DPG en relación con el grado de anemia existente. El aumento del pH sanguíneo tiene un efecto activador sobre la glucólisis y de forma simultánea aumenta la actividad de la enzima 2,3 DPG con el consecuente aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. No obstante, en la IRC, lo observado es una tendencia hacia la acidosis, por lo que el efecto sería principalmente una disminución del 2,3 DPG con la constante disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. En consecuencia, aunque el descenso del pH no explica en modo alguno la hiperactividad glucolítica, sí revela la frecuente ausencia de correlación entre el fosfato plasmático y el 2,3 DPG con respecto al grado de anemia. El efecto del pH sobre el 2,3 DPG se demuestra por su aumento al aumentar el pH sanguíneo.

La presencia de poblaciones eritrocitarias jóvenes (reticulocitos) en la IRC como consecuencia de la propia hemólisis es otro mecanismo que explicaría la hiperactividad glucolítica, es decir, un aumento de los metabolitos intermedios de la glucólisis con mayor actividad enzimática (*hexokinasa 6 fosfogluconato deshidrogenasa y piruvato-kinasa*) con respecto a los eritrocitos maduros.

La acción directa de los *factores tóxicos* presentes en el plasma urémico sobre los eritrocitos es otro mecanismo implicado. Se ha demostrado en un grupo amplio de pacientes sometidos a diálisis peritoneal la presencia de un factor plasmático termolábil y dializable capaz de disminuir la actividad de las *hexosas monofosfato* (SHM). Este factor plasmático presente en cerca de un 20% de los pacientes con IRC ejerce un efecto inhibitor selectivo sobre la enzima *transketolasa* (TK) situada al final del SHM, con la consecuente disminución del poder reductor del eritrocito, lo que aumenta su sensibilidad a los agentes oxidantes. De ahí que la administración de medicamentos (sulfamidas) o alguna sustancia que contamine el líquido de diálisis pueda favorecer la aparición de crisis hemolíticas similares a las que se observan en el déficit congénito de G6PD. Las cloraminas (principal), nitratos y formaldehído tienen una acción oxidante directa sobre el eritrocito y pueden ser una causa importante de hemólisis aguda en pacientes con IRC sometidos a diálisis.

*Alteraciones en el comportamiento reológico eritrocitario.* Los eritrocitos pueden desplazarse por la circulación sanguínea durante 120 días gracias a su elevada deformabilidad, la cual viene determinada por tres factores principales: relación superficie/volumen (S/V),

propiedades viscoelásticas de la membrana y la viscosidad interna. La alteración de cualquier estructura eritrocitaria; membrana, metabolismo o contenido hemoglobínico, puede, por sí sola modificar el comportamiento reológico de los eritrocitos y facilitar su rotura en la microcirculación o su eliminación por el filtro esplénico. En los pacientes con IRC se ha observado que la incapacidad eritrocitaria para reducir adecuadamente las sustancias oxidantes facilitaría la desnaturalización de la hemoglobina y la formación de precipitados intraeritrocitarios (cuerpos de Heinz) lo cual produce un aumento de la viscosidad interna y, por lo tanto, una menor deformabilidad del eritrocito y su respectiva destrucción por el sistema fagocítico mononuclear del bazo.

## REFERENCIAS

- DONNELLY S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 415-425.
- DRUEKE TB, LOCATELLI F, CLYNE N. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 2071-2084.
- FISCHER JW. Mechanism of the anemia of chronic renal failure. *Nefrom* 1980; 25:106.
- FOLEY RN, CURTIS BM. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of live in healthy hemodialysis patients a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4726-733.
- PIELICHOWWKI J. Erytthrocyte and plasma lipids in terminal renal insufficiency. *Acta Haemat* 1980; 63:117.
- STRIPPOLI GF, NAVANEETHAN SD. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Sys rev* 2006; 4CD003967-CD003967.
- WALLNER JF. The anemia of chronic renal failure Studies of the effect of organic solvent extraction of serum. *J Lab Clin Med* 1978; 92:363

WEISS G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease.  
Blood Rev 2002; 16:87-96.

## SÍNDROME ADENOMEGÁLICO

Los signos clínicos relacionados con enfermedades de los tejidos linfoides son múltiples y representan un problema frecuente para el médico general, pediatra e internista. Para entender de manera precisa la patología de los ganglios linfáticos, se deben definir algunos términos.

*Adenomegalia*: se refiere al crecimiento ganglionar

*Linfadenopatía (LAP)*: significa enfermedad de un ganglio linfático

*Adenitis*: se refiere cambios inflamatorios de un ganglio; obviamente, cursa con LAP y adenomegalia.

Con respecto a lo anterior se imponen dos preguntas: *¿Toda adenomegalia implica linfadenopatía?* No, el término solo habla de crecimiento ganglionar, mas no de enfermedad, aunque pueden coexistir. *¿A partir de qué tamaño se puede hablar de adenomegalia?* A partir de ninguno, no existe un límite preciso; no obstante, el tamaño normal de los ganglios linfáticos varía entre 1.5 cm hasta 2.5 cm, de ahí que los mayores a 2.5 cm son los que tomamos en cuenta, por lo que en Hematología se habla de *ganglios palpables* ganglios cuyo diámetro es < de 2.5 cm y *adenomegalia* mayor de 2.5 cm.

En sujetos normales, los ganglios linfáticos generalmente no son palpables. Los niños son más propensos que los adultos a responder con hiperplasia linfoide a estímulos menores como las infecciones orofaríngeas, que aumentan el volumen de los ganglios laterocervicales, sin un significado realmente importante. Las adenomegalias pueden reflejar una enfermedad benigna o maligna; se debe demostrar que es patológica, cuál es su etiología y, si es necesario, planificar otras exploraciones complementarias. Por otra parte, *“no todo abultamiento en una región ganglionar es una adenomegalia, ya que puede ser un tumor de partes blandas”*, en especial los localizados en la región cervical o inguinal.

## Mecanismos implicados en la producción de linfadenopatías

1. Proliferación linfocitaria inducida por antígenos (mononucleosis infecciosa)
2. Lesiones inflamatorias granulomatosas (sarcoidosis)
3. Proliferación neoplásica de linfocitos (linfomas)
4. Metástasis ganglionares (ganglio de Virchow)



FIGURA N° 1. Ganglios superficiales (Professional Guide to Sign and Symptoms. McGraw-Hill Interamericana 4ª ed. 2004)

## Clasificación de las linfadenopatías

Las LAP se pueden clasificar desde el punto de vista semiológico y etiológico.

## Clasificación semiológica

*Extensión.* Localizadas o generalizadas: infecciones y neoplasias

*Situación.* Superficiales: fáciles de palpar; latero cervicales, axilares e inguinales (Fig. N° 1). Profundas: mediastínicas y retroperitoneales (detectables solo por métodos exploratorios especiales, particularmente por imagenología)

*Volumen.* Ganglios palpables o adenomegalias

*Relación con los planos.* Adheridas: TBC y metástasis. Móviles: virales

*Compromiso de otros órganos:* por ej., síndrome de vena cava superior por linfomas

## Clasificación etiológica

*Inflamatorias.* Infecciosas: virales, parasitarias, micóticas, bacterianas. Inmunológicas: LES y artritis reumatoide. Medicamentosa: difenilhidantoína

### *Granulomatosas. Sarcoidosis*

*Neoplásica.* Hematológicas: linfomas, LLC, LLA, LMA e histiocitosis. No hematológicas: cáncer de cabeza y cuello, pulmón, estómago y riñón

*Endocrinas:* hipertiroidismo y enfermedad de Addison

*Enfermedades de depósito:* enfermedad de Gaucher y Niemann-Pick

*Otras:* enfermedad de Kawasaki, síndrome linfoproliferativo autoinmune, enfermedad linfoproliferativa autoinmune, linfadenopatía angioinmunoblástica, enfermedad de Kikuchi o Castleman.

## Diagnóstico del síndrome adenomegálico

La pregunta de mayor importancia que debe contestar el clínico frente a un paciente con un síndrome adenomegálico es, si corresponde a un proceso de naturaleza benigna que no amerita otras exploraciones o si se deben realizar exploraciones complementarias, para

aclarar su naturaleza maligna. Es sumamente importante la historia clínica, el laboratorio, estudios imagenológicos e histológicos.

**Historia clínica.** Se debe elaborar una excelente historia clínica haciendo hincapié en la epidemiología, edad del paciente, manifestaciones de infección y síntomas constitucionales.

*Datos epidemiológicos.* Es necesario averiguar el ámbito laboral, viajes recientes, promiscuidad sexual que sugieran enfermedades específicas, uso de fármacos (alopurinol, atenolol, captopril, cefalosporinas, hidralazina o difenilhidantoína).

*Edad.* En niños y jóvenes las linfadenopatías son generalmente benignas, el riesgo de malignidad es de 0.4%, por el contrario, en personas mayores de 40 años es del 4%.

*Síntomas o signos de inflamación* que sugieran infección.

*Síntomas constitucionales:* fiebre, pérdida de peso, astenia y diaforesis nocturna, que sugieran enfermedades graves como linfomas, TBC o neoplasias sólidas.

**Examen físico.** Frente a todo paciente con síndrome adenomegálico hay que hacer énfasis en la exploración cuidadosa de los diferentes territorios ganglionares y en las manifestaciones clínicas de enfermedad sistémica. La exploración de los ganglios linfáticos superficiales se efectúa por inspección y palpación, siendo este último el que brinda la mayor información. Los ganglios superficiales están alojados en el tejido conjuntivo subcutáneo, mientras que los más profundos se encuentran junto a las fascias de los músculos y en el interior de las diversas cavidades corporales. Se deben explorar todas las regiones ganglionares.

En la *inspección* se debe describir si los ganglios son visibles, si son palpables o adenomegalias gigantes (*bulky*), pulsátiles y si existen signos de inflamación. Para la *palpación* de los ganglios superficiales se emplea la superficie palmar de los dedos segundo, tercero y cuarto, se palpa con suavidad, se detecta cualquier aumento de tamaño poco visible y se detalla su consistencia, movilidad, sensibilidad al tacto y calor. Si se trata de una tumoración de gran tamaño se intenta aislar con los dedos pulgar e índice. Si son tumores más pequeños se palpan apoyando la punta de los dedos sobre las estructuras profundas ganglionares y, se describe el tamaño, localización, consistencia y movilidad.

En el cuello, el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo constituye la línea divisoria del triángulo anterior y posterior cervical y sirve como punto de referencia útil para describir su localización. La movilización de la cabeza del paciente relaja los tejidos y mejora la accesibilidad. Para explorar los ganglios cervicales es útil situarse detrás del paciente y en posición sentada. Es interesante palpar también la tiroides en la línea media y observar su desplazamiento al tragar. Se explora en especial el área otorrinolaringológica si existen linfadenopatías submentoniana, submaxilar, preauricular, retroauricular, yugulodigástrica (debajo del ángulo maxilar) y cervicales (Fig. N° 2).

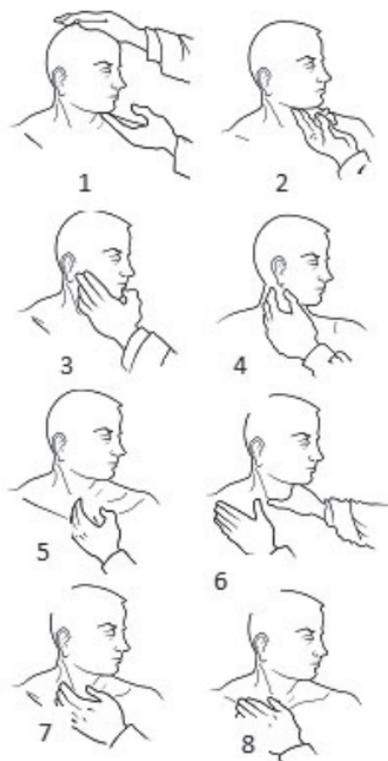


FIGURA N° 2. Técnica para la palpación de las diferentes áreas linfáticas de la región cervical. 1. Submentoniana 2. Submaxilares 3. Preauriculares y parotídeo 4. Cervical superior 5. Espinales 6, 7,8 supraclaviculares. (Raimundo Llanio, Perdomo Gabriel. Propedéutica clínica y semiología médica. 1 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas: 2003)

Para palpar los ganglios axilares es interesante recordar lo siguiente: primero, que todo ganglio palpable axilar es patológico, y segundo, que la axila posee la forma de un triángulo invertido y se requiere que los músculos estén relajados para su correcta exploración; se logra haciendo que el paciente apoye el antebrazo en abducción encima del antebrazo del examinador y la mano exploradora sobre la superficie anterior del tórax y seguidamente se introduce la palma “plana” de la mano exploradora en el área axilar (Fig. N° 3) o, como alternativa, se deja que el antebrazo del paciente descansa en la mano del examinador haciendo movimientos circulares con las puntas de los dedos y la palma de la mano delimitando las diferentes cadenas linfáticas (fig. N°4): lateral subescapular, axilar central o braquiales (mitad de la pared torácica de la axila), subclavicular, laterales (bajo el borde anterior del músculo dorsal ancho) y pectorales (músculo pectoral).

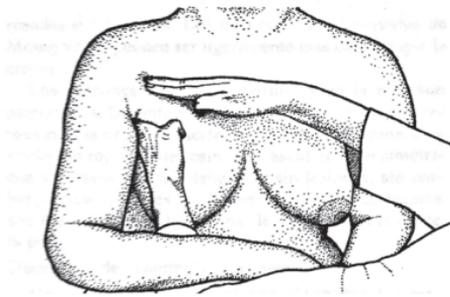


FIGURA N° 3



FIGURA N° 4

FIGURAS N° 3 y 4. Técnica para la palpación de los ganglios axilares (Raimundo Llanio, Perdomo Gabriel. Propedéutica clínica y semiología médica 1 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas: 2003).

Para palpar los ganglios epitrocleares se sujeta el codo del paciente con una mano mientras se explora con la otra la depresión que existe por encima y detrás del cóndilo medial del húmero, a unos 3 cm proximalmente de la epitróclea humeral. Para los ganglios de las regiones inguinal y poplítea se debe poner al paciente en decúbito supino con las rodillas ligeramente flexionadas. Los ganglios inguinales superficiales superiores (femorales) se encuentran en el triángulo de Scarpa, muy próximos a la superficie y por debajo de la arcada crural. Los ganglios inguinales inferiores se localizan en zonas más profundas de la ingle. Los ganglios de la región inguinal aumentan de tamaño cuando existen lesiones en los genitales externos, perineo y miembros inferiores.

Se deben explorar siguiendo la siguiente secuencia:

#### *Occipitales*

*Retroauriculares*: por encima de la apófisis mastoides

*Preauriculares*: situados inmediatamente por delante del pabellón auricular, la exploración debe ser simétrica

*Parotídeos y retrofaríngeos (amigdalares)*: en el ángulo mandibular

*Submaxilares*: situados entre el ángulo y el vértice mandibular (a veces es necesario la palpación bimanual con un dedo localizado dentro de la boca y el otro externamente). Es frecuente confundir una glándula submaxilar con una adenopatía

*Submentonianos*: en la línea media y por detrás del vértice de la mandíbula

A continuación se sigue la palpación desplazándose hacia abajo a lo largo del cuello.

*Cervicales superficiales*: a lo largo del músculo esternocleidomastoideo

*Cervicales anteriores*: por delante del músculo esternocleidomastoideo

*Cervicales posteriores*: por delante del borde anterior del trapecio

*Cervicales profundos*: por debajo del esternocleidomastoideo, difíciles de explorar si se realiza con mucha presión

*Fosa supraesternal*

*Supraclaviculares*: se palpa profundamente el ángulo formado por la clavícula y el músculo esternocleidomastoideo. Son regiones anatómicas frecuentes de metástasis (ganglio de Virchow) debido de la desembocadura del conducto linfático torácico y otros conductos asociados. Es posible encontrar ganglios palpables a ambos lados del cuello de origen pulmonar, ya que los conductos colectores mediastínicos de los pulmones se dirigen hacia ambas zonas del cuello.

Al palpar los territorios ganglionares se debe hacer hincapié en lo siguiente: *Ubicación*: localizadas o generalizadas. *Tamaño*: ganglios palpables o adenomegalias. *Consistencia*: blanda, firme, elástica, dura o pétreo. *Movilidad*: móviles o fijas. *Dolor e inflamación*: un ganglio es doloroso cuando crece rápidamente (compromiso de la cápsula); puede ser secundario a un proceso inflamatorio o a una leucemia. *Confluencia en paquetes ganglionares*: benignos, TBC, sarcoidosis, linfogranuloma venéreo o malignos (metástasis ganglionar y linfomas). *Fistulización*: infecciones bacterianas, particularmente la TBC. *Manifestaciones clínicas sistémicas asociadas*: constatar si existe palidez cutánea mucosa, síndrome purpúrico, visceromegalias, dolores óseos y signo de Wintrobe positivo.

### Aspectos semiológicos de adenomegalias en diversos padecimientos

*Linfomas*. Los ganglios son grandes, con asimetría local (regional o generalizados), elásticos, renitentes, móviles e indoloros

*Leucemias*. Son ganglios pequeños, simétricos, generalizados, blandos, móviles e indoloros

*Metastásicos*. Son ganglios medianos, asimétricos, localizados, duros o pétreos, fijos, indoloros y sin signos de inflamación

*Infecciosos*. Por lo general son ganglios localizados (ocasionalmente generalizados), blandos, móviles, dolorosos y con signos de inflamación.

### Diagnóstico diferencial entre una LAP benigna y otra maligna

<b>Benigna</b>	<b>Maligna</b>
El tamaño oscila entre 1 y 2 cm	Tamaño de 3 y 4 cm
Evolución corta	Crecimiento progresivo
Dolorosa	Indolora
Bordes regulares y superficie lisa	Bordes y superficie irregulares
Consistencia blanda	Consistencia pétreas
No adherida a planos profundos	Adheridas a planos profundos
Generalizadas o localizadas	Localizadas

**Laboratorio.** Comprende el estudio hematológico, bioquímico y serológico. El *estudio hematológico* incluye hematocrito, hemoglobina, conteo de glóbulos blancos y plaquetas, recuento diferencial, frotis de sangre periférica, VSG y MO; este último por sí solo puede hacer el diagnóstico. En sangre periférica una linfocitosis absoluta, en un paciente anciano, lo más probable es que sea una leucemia linfoide crónica. La presencia de células inmaduras tipo blastos en la sangre periférica orienta a una leucemia; la existencia de linfocitos atípicos a una mononucleosis infecciosa; orienta a un probable linfoma de Hodgkin: leucocitosis con neutrofilia, monocitosis, eosinofilia, linfopenia, anemia y VSG acelerada. Estos hallazgos definen la realización de otros estudios más especializados (inmunofenotipo, inmunohistoquímica y citogenética). *Bioquímica sanguínea* funcionalismo hepático, renal y endocrino. *Estudios serológicos* HTLV I, II, III, virus hepatotropos (virus de la hepatitis A, B, C, CMV, Epstein Barr), toxoplasmosis, rubéola y sífilis.

**Estudios imagenológicos.** Radiografía del tórax, ecosonografía, TC, RM, PET. Si la historia clínica, el examen físico y el estudio hematológico orientan hacia una causa benigna, se hace un seguimiento de 3-4 semanas y se observa si los ganglios aumentan de tamaño o aparecen manifestaciones sistémicas. Si la etiología de la adenomegalia es de naturaleza infecciosa se instaura el tratamiento antibiótico y controles periódicos; si, por el contrario, se sospecha que es de naturaleza maligna, se refiere a la consulta especializada para su diagnóstico y tratamiento definitivo.

**Estudios histológicos.** Son de vital importancia, ya que el diagnóstico definitivo de una adenomegalia (benigna o maligna) es la biopsia, preferiblemente efectuada por un cirujano oncólogo. ¿Cuál es el momento ideal para la toma de la biopsia? La respuesta es dicotómica por dos razones 1) puede indicarse inmediatamente cuando la adenomegalia está ubicada en una “zona de alarma” por ej., fosas supraclaviculares, fosa esternal independiente de otros estudios, abdominal, epitrocleares, poplíteos; y 2) cuando los primeros estudios no son concluyentes. *El ganglio ideal no es el más grande o de fácil acceso, sino aquel con mayor probabilidad de ofrecer el diagnóstico, como los de consistencia pétreo, indoloros, en fosas supraclaviculares o laterales del cuello y los adheridos a los planos profundos.*

Una vez obtenido el ganglio, se lleva a cabo una serie de improntas ganglionares; se secciona la pieza quirúrgica en sentido transversal y se contacta muy suavemente la superficie seccionada con un portaobjetos; lo cual permite realizar estudios citológicos, citoquímicos e inmunohistoquímicos. Parte del material obtenido se fija inmediatamente para el examen histopatológico, y según la orientación diagnóstica se usan muestras para hacer cultivos (hongos, bacterianas, micobacterias), estudios citoquímicos, inmunológicos, suspensiones celulares para citometría de flujo e inmunohistoquímica. Recordemos que debe existir una comunicación entre los médicos solicitantes de los respectivos estudios celulares con el hemopatólogo y patólogo para un mayor y rápido acierto histológico.

## REFERENCIAS

- BANNKS P, PAGE C. Sistema Hematolinfoide en: Bannks, Kraybill . Patología para el cirujano. 1ª ed. México, McGraw-Hill Interamericana; 1988. p. 287-306.
- BELÉNDEZ BIELER C, PÉREZ MORENO J, SAAVEDRA LOZANO J. Adenomegalias. Adenitis cervical. An Pediatr Contin. 2012; 10: 313-23.
- Cadavid E, Giraldo LM, Espinal DA, Hurtado IC. Características clínicas e histológicas de adenopatías en pacientes pediátricos. Revista Chilena de Pediatría. 2013;87(4):255-260.

- GEDDES G, BUTTERLY MM, PATEL SM, MARRA S. Pediatric Neck Masses. *Pediatr Rev.* 2013; 34 (3):115-24.
- GOSCHE JR, VICK L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. *Semin Pediatr Surg.* 2006 ; 15: 99-106.
- DURAND MP, PAPA R, SANABRIA A. Los grandes síndromes Síndrome Adenomegálico. 1ª ed. Caracas, Disinlimed, 1989. pp.87-108.
- McCLAIN KL Peripheral lymphadenopathy in children: Etiology. En: UpToDate, Drutz JE, Kaplan SL, Mahoney DH (eds.), Torchia MM (dep. ed.) [en línea] [actualizado el 15/01/2015] [Fecha de acceso 16/05/2017]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- MASEDA E, LLORENTE JL, MANRIQUE C, SUÁREZ C. Evaluación de las tumoraciones cervicales. En: Raboso E, Fragola C. Urgencias ORL. Madrid: Lab.Menarini, 1999. p. 169-184.
- MEIER J, FREDRIK GJ. Evaluation and Management of Neck Masses in Children. *American Family Physician.* 2014; 89 (5): 151-163.
- NOLDER AR. Pediatric cervical lymphadenopathy: when to biopsy? *Current Opinion Otolaryngology Head Neck Surgery.* 2013; 21: 567- 570.
- IOACHIM HL, MEDEIROS JL. Loachim's Lymph Node Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
- JACKSON MA, CHESNEY PJ. Lymphatic System and Generalized Lymphadenopathy. En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Fourth Edition. Long SS ed. China: Elsevier; 2012. p. 125-135e1.

- ROZMAN C, MONTSERRAT E. Sistema linfático y síndromes adenopáticos. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna (3ª Ed.) Vol II. Madrid: Mosby Doyma, 1995. p 1491-1493.
- RAIMUNDO LL , PERDOMO G. Propedéutica clínica y semiología médica tomo 1. 1 ed. La Habana: editorial ciencias médicas: 2003.
- SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, *et al.* WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO, International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008.
- SAHAI S. Lymphadenopathy. *Pediatr Rev.* 2013; 34(5):216-26.
- STUTCHFIELD CJ, TYRRELL J. Evaluation of lymphadenopathy in children. *Paediatr Child Health.* 2011; 22(3):98-102.
- YARIS N, ÇAKIR M, SOZEN E, COBANOGLU U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila).* 2006; 45: 544-9.
- VARGAS VIVEROS JB, HURTADO MONROY R. Adenomegalia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2011; 54(4): 10-23.

## 17 MEDIASTINO

*Gustavo Rojas*

La caja torácica está dividida por el mediastino en dos cavidades pleuropulmonares que albergan los pulmones, la tráquea y los bronquios. En líneas generales, los límites del mediastino son *posterior* (columna vertebral); *anterior* (esternón); *inferior* (diafragma) y *superior* (vísceras mediastinales que se extienden hacia el cuello (timo y tiroides)).

Desde el punto de vista didáctico, el mediastino se divide en superior e inferior, ambos separados por un plano imaginario que se extiende horizontalmente desde el ángulo esternal hasta el cuerpo de la IV vértebra dorsal; este plano se ubica en la bifurcación de la tráquea. De manera que el mediastino superior se extiende desde la apertura torácica superior hasta el ángulo esternal y el inferior desde este ángulo hasta el diafragma. El mediastino inferior se divide, a su vez, en anterior, medio y posterior (descritos radiológicamente por Fraser). La importancia de esta división, es que ubica estructuras anatómicas específicas en cada espacio y, según sea el compartimiento afectado, se orienta hacia ciertas enfermedades (Fig. N° 1)

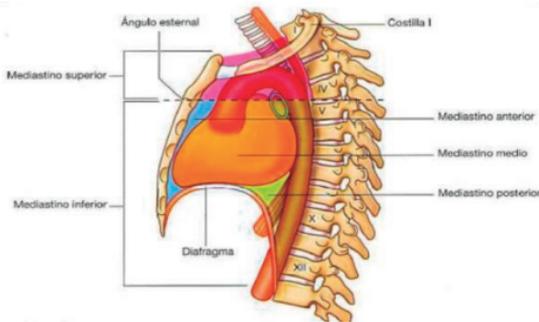


FIGURA N° 1. Bouchet A, Cuilleret J. Anatomía Descriptiva, Topográfica y Funcional. Tórax. 1ª Ed. Argentina. Panamericana; 1971.pp. 120-121

Las principales características del mediastino son:

1. Aísla completamente las dos cavidades pleuropulmonares
2. Es móvil, de forma que puede ser desplazado, como ocurre en diversos procesos patológicos
3. Produce una sombra densa y homogénea en la radiografía del tórax posteroanterior.

A continuación se analizan los diferentes compartimientos del mediastino y los drenajes linfáticos toracoabdominales, la cabeza y el cuello.

### Mediastino superior

Contiene la porción inferior de la tráquea, parte del esófago, restos del timo, la vena cava superior (porción superior), el cayado de la aorta y los tres grandes troncos arteriales que de ella emergen (tronco braquiocefálico derecho y, la carótida y subclavia izquierda), además de otras estructuras como el conducto torácico y los nervios: vago, laríngeo recurrente izquierdo y frénicos.

### Mediastino inferior

*Mediastino anterior.* Incluye timo, extensiones ectópicas o retroesternales de la glándula tiroides o paratiroides, tejido conectivo laxo, ganglios linfáticos, vasos del compartimiento mediastínico anterior (las arterias mamarias internas y las venas paraesternales).

*Mediastino medio.* Contiene principalmente pericardio y corazón, aorta ascendente, arterias y venas braquiocefálicas, vena cava superior (porción inferior), segmento intratorácico de la vena cava inferior, tráquea y bronquios con sus ganglios adyacentes.

*Mediastino posterior.* Se encuentran la aorta descendente, el conducto torácico, las venas ácigos y hemiacigos, los ganglios mediastínicos posteriores y la cadena simpática.

### Drenaje linfático torácico y abdominal

Se lleva a cabo a través de dos elementos, el conducto torácico y la gran vena linfática. Es de vital importancia para el médico conocer

el drenaje linfático para distinguir diversas manifestaciones clínicas cuando se afectan los elementos que lo integran a lo largo de su trayecto, ya sea *local*, derrame pleural por quilotórax, ascitis quílosa y edema en genitales o miembros inferiores, o a *distancia*, como el ganglio de Virchow en el ángulo esternoclavicular izquierdo.

*Conducto torácico.* Es el mayor colector de la linfa corporal, es decir, la proveniente de la mitad izquierda de la cara y cuello, miembro superior izquierdo, mitad izquierda del tórax, pulmón izquierdo, ventrículo izquierdo y región abdómino-pélvica. Tiene su origen en la *cisterna del quilo*, localizada frente al cuerpo de las dos primeras vértebras lumbares, donde drenan dos grandes troncos linfáticos: el *tronco linfático intestinal* que recoge la linfa proveniente del estómago, páncreas, bazo e intestino y el *tronco linfático lumbar*, formado por la anastomosis de los conductos linfáticos aferentes de la cadena ganglionar preaórtica que recoge la linfa proveniente de los miembros inferiores, paredes y contenido de la pelvis. Cuando no existe la *cisterna del quilo*, el conducto torácico se origina de la confluencia de los troncos intestinal y lumbar.

El conducto torácico, inicialmente situado hacia la derecha de la aorta abdominal, toma un trayecto ascendente, se inclina ligeramente hacia su izquierda, cruza el orificio aórtico del diafragma y, a la altura de la quinta vértebra dorsal, se ubica definitivamente a la izquierda; atraviesa el mediastino superior, paralelo al esófago, se dirige al cuello para desembocar en la confluencia de las venas yugular y subclavia izquierda, localizada frente a la apófisis transversa de la séptima vértebra cervical, y durante su trayecto recolecta la linfa proveniente de estas zonas.

*Gran vena linfática.* Es un conducto linfático corto que drena la linfa de la mitad derecha de la cabeza, miembro superior derecho y mitad derecha del tórax. Se origina por dentro del borde interno del músculo escaleno anterior y recibe afluentes del tronco yugular, subclavio y broncomediastínico derecho; drena en la confluencia yugulosubclavia derecha.

**Drenaje linfático de la cabeza y el cuello.** Toda la linfa proveniente de la cabeza y el cuello sigue una dirección centrípeta hacia el conducto torácico en el lado izquierdo y la gran vena linfática en el lado derecho. La linfa filtrada de los ganglios cervicales superficiales se distribuye en dos círculos (externo e interno). El externo

está formado por ganglios superficiales que van del mentón al occipucio y el interno por ganglios ubicados alrededor de las vías aéreas y digestivas superiores.

Una vez filtrada la linfa por uno de estos sistemas, pasa al sistema profundo formando dos cadenas, una de ellas rodea el nervio espinal y la vena yugular interna en todo su trayecto, y la otra rodea las venas supraclaviculares para desembocar en la confluencia yugulosubclavia derecha e izquierda respectivamente.

## Manifestaciones clínicas de las enfermedades del mediastino

La mayoría de las afecciones del mediastino son asintomáticas en sus etapas iniciales y suelen descubrirse mediante una radiografía de tórax fortuita. La presencia de síntomas depende en gran medida de su naturaleza benigna o maligna, tamaño, localización y presencia o ausencia de una enfermedad sistémica asociada. La manifestación puede ser secundaria a una infección distal, masa obstructiva, neoplasias o formaciones quísticas.

Las manifestaciones clínicas guardan en cierta forma una relación con el mediastino afectado. Por ej., el compromiso del mediastino anterior produce dolor o pesadez retroesternal, el medio ocasiona compresión de las vías respiratorias (tos, disnea), esófago (disfagia), vasculares (síndrome de vena cava superior). Cuando se compromete tanto las vías aéreas superiores y la vena cava superior se denomina *síndrome mediastínico superior*, en el que resalta el edema facial y en esclavina e ingurgitación yugular. Por último, el compromiso del mediastino posterior suele ser asintomático; de ahí que sea útil recordar sus estructuras porque es asiento de tumores de origen neural y mesenquimatoso; el diagnóstico se facilita por su localización posterior, que generalmente se expresa por masas voluminosas detectadas mediante la Rx y TC.

### Estudios complementarios

Radiografías del tórax posteroanterior (PA) y lateral continúan siendo la clave inicial para identificar una enfermedad mediastínica. Es importante reconocer los límites del mediastino, ya que cualquier distorsión de sus elementos es indicativa de enfermedad. A veces son difíciles de apreciar lesiones en la radiografía simple

del tórax porque en su mayor parte tienen densidad de tejido blando que se camufla con estructuras de tejidos blandos normales que las rodean, dando origen al llamado “signo de la silueta”. De igual manera pueden causar ensanchamiento local o difuso, desplazar, comprimir o invadir estructuras adyacentes. Dos consideraciones deben tenerse en cuenta cuando se evidencia una tumoración en el mediastino.

1. *Ubicar la lesión.* Localizar las masas en uno de los tres compartimentos anatómicos (anterior, medio y posterior); estos se buscan en la placa lateral del tórax (se trazan dos líneas imaginarias una situada delante de la tráquea y por detrás del corazón y, la segunda a 1 cm por detrás del borde anterior de los cuerpos vertebrales) (Fig. N° 2).

*Mediastino anterior.* Se localiza en el espacio claro retroesternal, es decir, entre el esternón y la línea imaginaria por delante de la tráquea.

*Mediastino medio.* Se ubica entre la línea delante de la tráquea y 1 cm por detrás del borde anterior de los cuerpos vertebrales.

*Mediastino posterior.* Localizado en la zona paravertebral entre una línea del borde anterior de los cuerpos vertebrales y los extremos posteriores de las costillas.

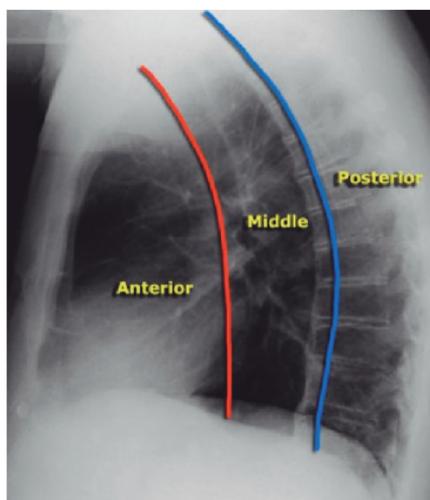


FIGURA N° 2. División del mediastino inferior por radiología

2. *Diferenciar la naturaleza de la lesión.* Definir si se trata de una tumoración quística o sólida. En la TC, las tumoraciones quísticas o líquidas se aprecian hipodensas con valores de atenuación cercanas a 0 UH. Las sólidas, por lo general son isodensas, con valores de atenuación entre 30-40 UH o -50 a -100 cuando es grasa. Estas pueden presentar o no realce al medio de contraste, sin embargo, muchas de ellas son mixtas (Fig. N° 3).

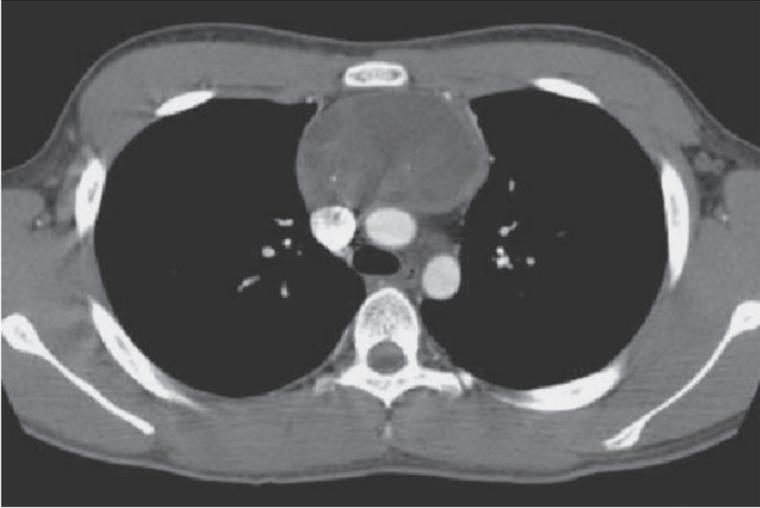


FIGURA N° 3. Tomografía computarizada contrastada, corte axial, ventana mediastínica (mediastino superior). Masa mediastinal anterior, teratoma mediastínico

## Semiología radiológica

Existen múltiples signos radiológicos relacionados con el mediastino. Se describen a continuación algunos de ellos, útiles en la práctica clínica.

*Signo cervicotorácico.* Es útil para localizar tumoraciones en la parte superior del mediastino en la radiografía posteroanterior (PA), y constituye una variante del signo de la silueta. En una radiografía normal PA, el borde anterior del mediastino llega a las clavículas, mientras que en el mediastino posterior las sobrepasa. Si la tumoración no sobrepasa la clavícula está localizada en el mediastino anterior, y si la sobrepasa en el mediastino posterior. Estos hallazgos se confirman con una radiografía lateral (Fig. N° 4, A y B).

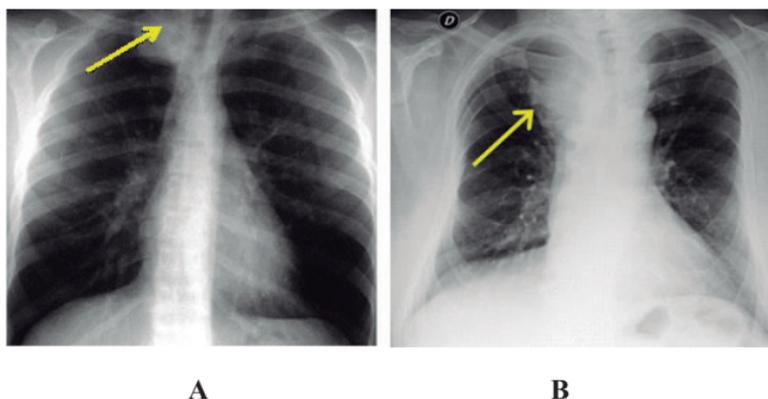


FIGURA N° 4. Radiografía PA de tórax (signo cervicotorácico).  
 A: masa mediastinal que sobrepasa las clavícula.  
 B: masa que no sobrepasa la clavícula derecha (flecha amarilla)

*Signo de la silueta.* Los bordes cardiacos (derecho e izquierdo) pueden borrarse no solamente por una lesión pulmonar, sino también por una lesión del mediastino anterior, mientras que las lesiones del mediastino posterior no borran el borde cardiaco, aunque estén superpuestas al corazón (Fig. N° 5).

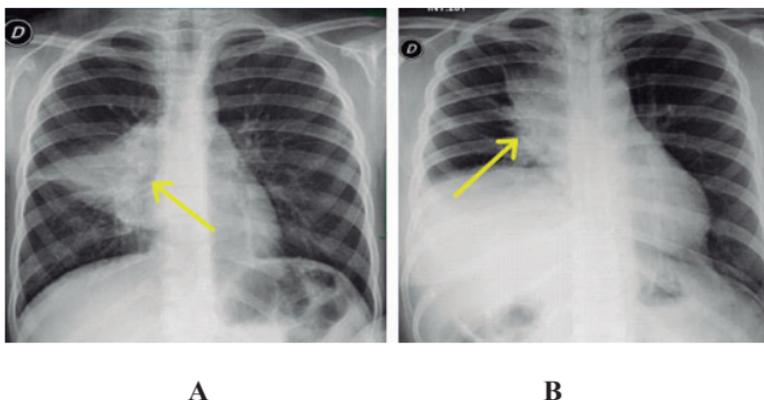


FIGURA N° 5. Radiografía PA de tórax. A: Se observa opacidad triangular (flecha amarilla) que borra el borde cardiaco derecho, correspondiente a una neumonía en el lóbulo medio B: Se aprecia opacidad de bordes mal definidos (flecha amarilla) de igual densidad que el corazón, que borra su borde derecho, que corresponde a masa mediastínica anterior, compatible en este caso con un linfoma

Signo de ocultamiento hilar. Es útil para diferenciar una cardiomegalia de una masa mediastínica media. Cuando el corazón se hipertrofia, el hilio es desplazado hacia afuera conservándose la relación de la arteria pulmonar con el borde cardíaco. Cuando existe una masa mediastínica, esta se superpone a la arteria pulmonar, que puede verse a través de la masa, ya que el haz del rayo atraviesa la masa y puede mostrar las dos estructuras (Fig. N° 6).

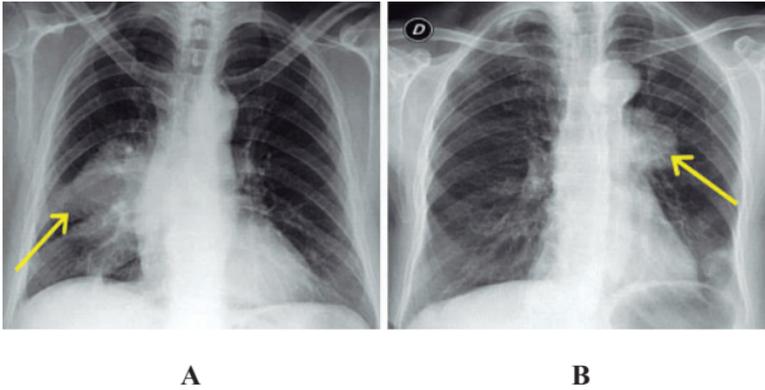


FIGURA N° 6. Radiografía PA de tórax. Se observan opacidades (flechas amarillas) sobre las arterias pulmonares, pudiendo observarlas a través de las masas, hecho que orienta a su localización en el mediastino medio. Fig. A: linfoma. B: adenomegalia

*Signo toracoabdominal.* Signo de utilidad para determinar la localización de una masa en la intersección toracoabdominal. Si la masa está bien definida y tiene bordes fusionados en forma de paréntesis como en la imagen, a ambos lados de la columna, es torácica porque queda dibujada por el aire que la rodea. Por el contrario, cuando los bordes son opuestos, suele tratarse de masas abdominales (adenomegalias, aneurismas) (Figs. N° 7 y 8).

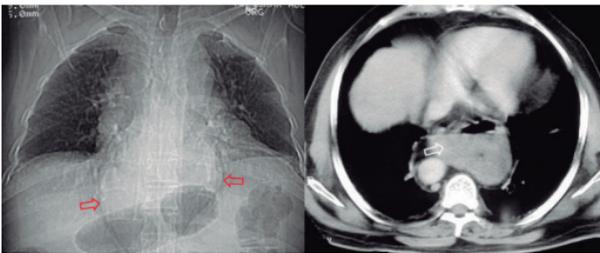


FIGURA N° 7. Radiografía PA de tórax y TAC. Hernia hiatal: signo torácoabdominal (flechas)

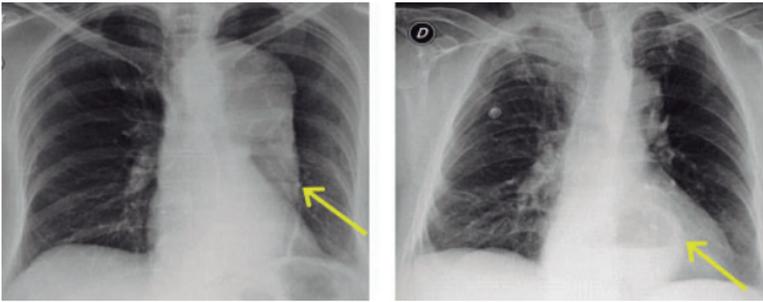
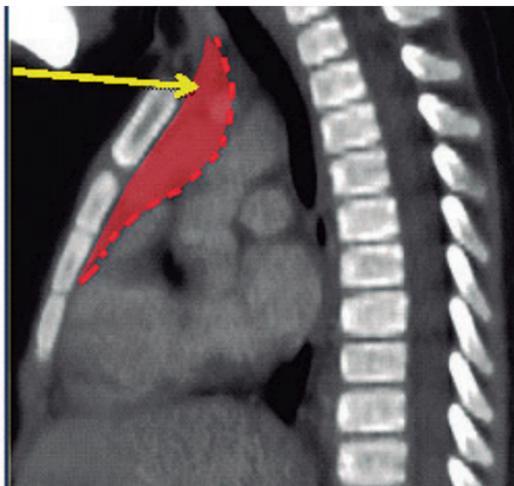
**A****B**

FIGURA N° 8. Radiografía PA de tórax. Se observan opacidades (flechas amarillas) de igual densidad que el corazón que no borran el borde cardíaco, por lo que son consideradas densidades mediastínicas posteriores. A: aneurisma de aorta descendente. B: hernia hiatal. Estas imágenes corresponden al signo torácoabdominal

### Localización de las masas mediastínicas

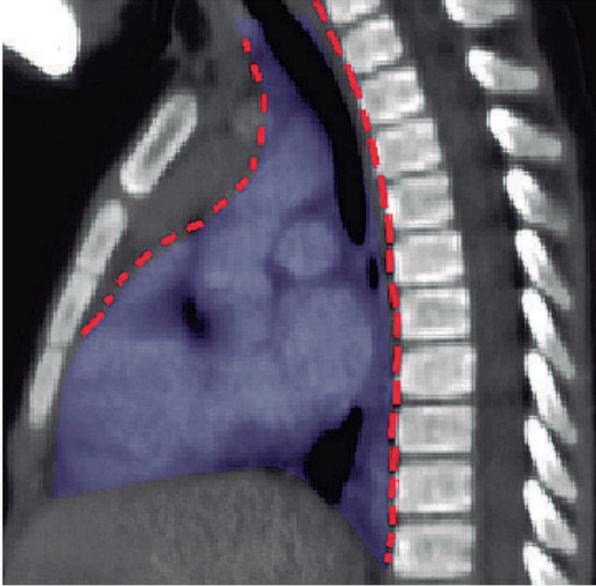
*Mediastino anterior:* La regla de las “cuatro T” (timo, teratoma, tiroides y el temible linfoma), hernia de Morgagni, linfangioma, angiosarcoma, lipoma, liposarcomas.

Mediastino anterior

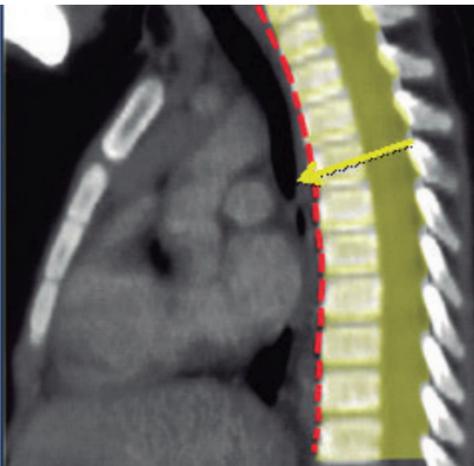


*Mediastino medio:* linfadenopatías benignas, linfomas, metástasis ganglionares, quistes broncogénicos y pleuropericárdicos, masas vasculares y hernia de Bochdalek.

Mediastino medio



*Mediastino posterior:* neoplasia neurógena y de la columna dorsal, hernia hiatal, meningocele y quistes (neuroentéricos, gastroentéricos y del conducto torácico)



Mediastino posterior

## Hallazgos imagenológicos de las tumoraciones mediastínicas de mayor frecuencia

La TC y la RM, a diferencia de la Rx convencional, permiten diagnosticar lesiones muy pequeñas, aportan una visión detallada de las diversas estructuras mediastínicas, separan estructuras adyacentes y discriminan su naturaleza grasa, líquida o sólida. Se utiliza material de contraste endovenoso para resaltar las estructuras vasculares (vasos sanguíneos y lesiones). La tomografía por emisión de positrones (PET) utiliza un radiotrazador emisor de positrones (18F-fluoro-deoxiglucosa), proporciona información funcional y bioquímica al identificar tumoraciones activas mediante su distribución orgánica. La PET es superior a la gammagrafía con Ga67 para mostrar imágenes más definidas y claras; se emplea en el seguimiento y evolución de la enfermedad, de manera que en un alto porcentaje, una PET positiva significa enfermedad activa y una negativa la ausencia de ella.

**Timomas.** Representan el 10% de las tumoraciones primarias del mediastino anterior y se clasifican en benignas, malignas, invasivas o no invasivas. Los timomas invasivos son difíciles de distinguir de los no invasivos por medios radiográficos y es el cirujano quien define mejor la naturaleza invasiva de estas neoplasias. En la TC se busca la invasión extracapsular del tumor hacia el mediastino (Fig. N° 9).

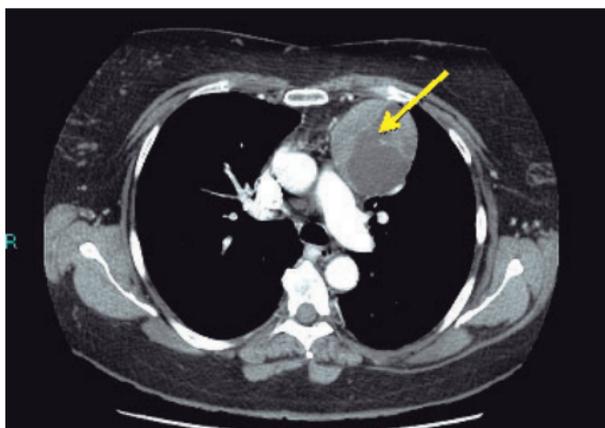
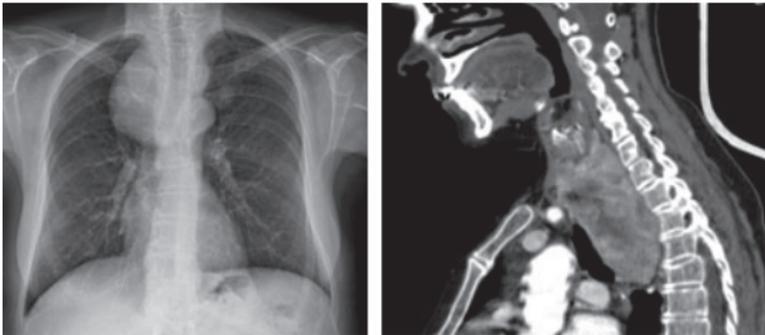


FIGURA N° 9. Tomografía computarizada contrastada, corte axial de mediastino superior (ventana mediastínica). Se observa una masa en el mediastino anterior (timoma mediastínico)

**Bocio intratorácico.** Se extiende a través del estrecho torácico superior hacia el tórax, ya sea anterior, lateral o posterior a la tráquea. Representa el 10% de las tumoraciones del mediastino anterior. El bocio u otro crecimiento de la tiroides puede desviar la tráquea, pero sin compromiso respiratorio. Siempre se debe revisar la radiografía lateral del tórax para detectar la desviación anterior o posterior de la tráquea, que no es visible en la proyección PA (recordemos que, normalmente, la tráquea es recta, tanto en la línea media como en la lateral y la frontal). Otro hallazgo es localizar las calcificaciones curvilíneas dentro del bocio observadas en las radiografías convencionales pero realzadas (hiperdensas) en la TC (Fig. N° 9).



A

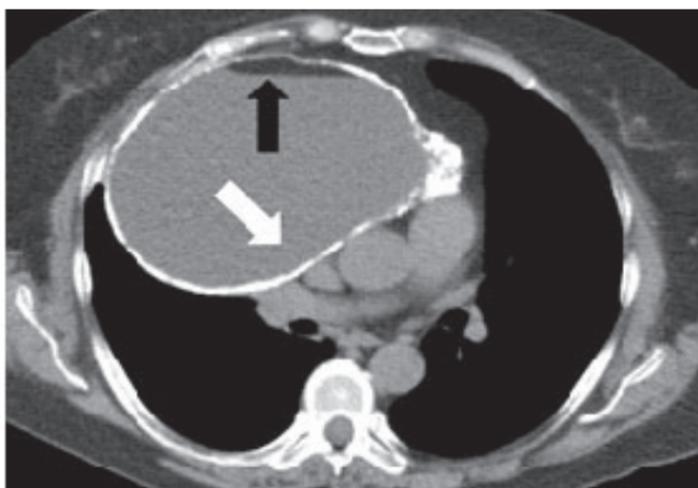
B

FIGURA N° 10. Bocio intratorácico. A: radiografía de tórax PA. B: TC contrastada, reconstrucción sagital que muestra una gran masa heterogénea situada en mediastino posterior (detrás de la tráquea y el cayado aórtico)

**Teratoma.** El mediastino, particularmente el anterior, es el sitio extragonadal de mayor frecuencia para neoplasias de células germinales que incluye los seminomas, carcinomas de células embrionarias, coriocarcinomas, neoplasias del saco vitelino y tumoraciones de histopatología mixta. Las tumoraciones benignas, son generalmente redondeadas, bien delimitadas y de crecimiento lento, a diferencia de las malignas, que son irregulares y de curso rápido. Los teratomas poseen un diámetro mayor de 10 cm y pueden estar calcificados, y es patognomónica la presencia de un nivel de grasa-líquido en su interior (Fig. N° 10).



A



B

FIGURA N° 11. A. Radiografía de tórax PA. Se observa masa voluminosa radiopaca de bordes calcificados y bien definidos en el hemitórax derecho B. TC de tórax sin contraste, corte axial y ventana mediastínica. Muestra gran masa en el mediastino anterior con calcificación de la pared. La flecha negra señala el nivel líquido-grasa, además de desplazamiento de estructuras cardiovasculares (flecha blanca), característico de teratoma maduro (benigno)

La TC es más sensible que la radiografía convencional para detectar las diferentes intensidades de captación tanto grasa y ósea, como de tejidos blandos; la densidad grasa predomina en los teratomas. También es útil la TC para detectar tanto la invasión hacia estructuras adyacentes (malignidad) como lesiones metastásicas (Fig. N° 12).

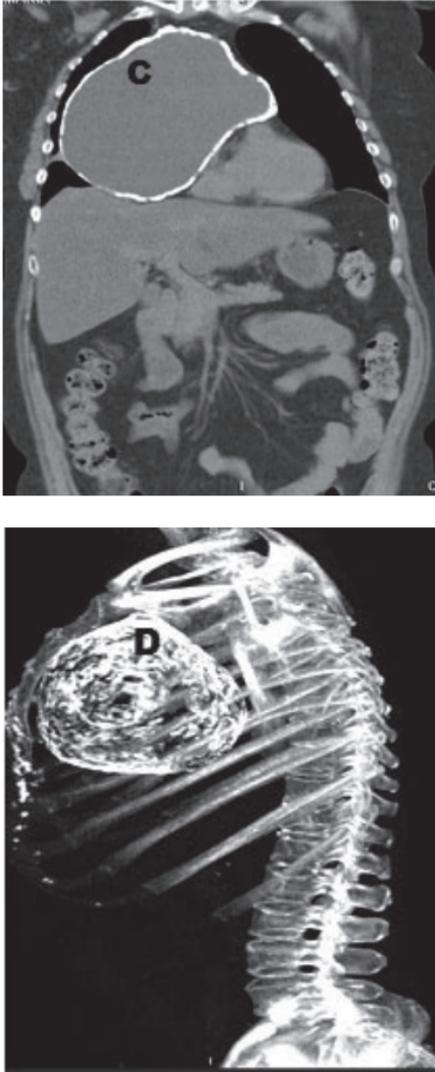


FIGURA N° 12. C: TC de tórax y abdomen sin contraste corte coronal. Muestran gran masa a nivel de mediastino anterior con calcificación mural. D: Reconstrucción 3D lateral izquierda. Es característico de teratoma maduro

**Linfoma.** El linfoma de Hodgkin, particularmente el clásico, que es el de esclerosis nodular, es la neoplasia de mayor frecuencia en los adultos jóvenes y está en el mediastino medio o anterior su localización más habitual. El linfoma no Hodgkin con esta localización corresponde al subtipo histológico difuso de células grandes B, primario de mediastino. Poseen un crecimiento rápido o pueden permanecer asintomáticos (crecimiento lento) hasta alcanzar un gran tamaño con afectación de estructuras adyacentes (síndrome mediastínico superior), que constituye el principal motivo de consulta. En los estudios radiográficos convencionales es difícil distinguir de otras tumoraciones mediastínicas (diagnóstico diferencial), por lo que son necesarios otros estudios imagenológicos (TC, PET) que, además de ayudar al diagnóstico, proporcionan estadificación, estratificación, pronóstico y respuesta al tratamiento (Figs. N° 13 y 14).

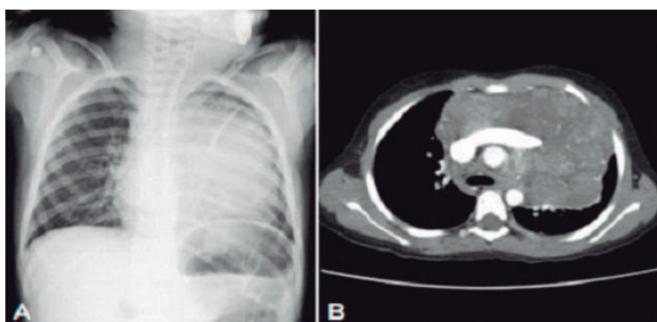


FIGURA N° 13 Masa mediastinal en paciente con linfoma de Hodgkin, variedad esclerosis nodular. A: radiografía de tórax PA con masa radiopaca que se extiende hacia la izquierda. B: TC contrastada, ventana mediastínica, que muestra conglomerado ganglionar mediastinal anterior de densidad heterogénea, en línea media y a la izquierda; contacta la pared torácica anterior y rodea los troncos venosos braquiocefálicos y la aorta

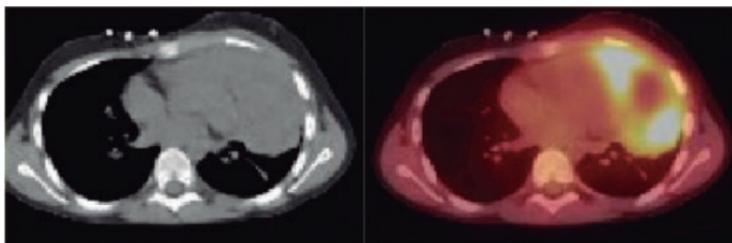


FIGURA N° 14. Masa mediastinal en paciente con linfoma de Hodgkin (C.PET)

## REFERENCIAS

- ARÉVALO L. Anatomía clínica del tórax. 1ª ed. Mérida. Venezuela. Universidad de los Andes, 1979.
- Blood work of ASH image bank. Paraesternal mass. Blood. 2009; 113 (6) 1211.
- BOUCHET A, CUILLERET J. Anatomía Descriptiva, Topográfica y Funcional. Tórax. 1ª Ed. Argentina. Panamericana, 1971.
- BUSTAMANTE S, VIVEROS JM, CAMARGO RAMÍREZ DA, PIEDRAHITA TRUJILLO AC, POLO NIETO JF, CARRILLO BAYONA JÁ. Primary Mediastinal Lymphoma (Thymic): A Case Report. Rev. Colomb Radiol. 2016; 27(2): 4464-8.
- CASTELAO J. Patología mediastínica. Medicine. 2014; 11:4001-411.
- CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF, *et al.* Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014; 32:1-10.
- DURAND M, PAPA A, SANABRIA A. Los grandes síndromes Síndrome Adenomegálicos. 1a ed. Caracas: DISINLIMED, CA; 1989. pp. 87-108.
- ESME H, EREN S, SEZER M , SOLAK O. Primary mediastinal cyst. Clinical evaluation and surgical results of 32 cases. Texas Heart Institute, Houston. 2011; 38:4-10.
- FANG WU, LU QU, DAI-QIANG LI. Primary mediastinal large B-cell lymphoma arising from thyroid in a renal recipient with Hashimoto's thyroiditis. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8:5944-6.
- FERNANDO G, MORALES D, YUSBELYS A, GUERRERO H. Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgico: de las neoplasias del mediastino. Hospital Universitario de

- Maracaibo. Venezuela. Rev Ven Oncol. 2006; 18 (1): 19-27.
- GROSU HB, MORICE RC, OST D, EAPEN GA, JIMÉNEZ CA. A watery mediastinal mass. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187(10):1135-1136.
- GAWANDE RS, KHURANA A, MESSING S, *et al.* Differentiation of normal thymus from anterior mediastinal lymphoma and lymphoma recurrence at pediatric PET/CT. Radiology. 2012; 262:613-22.
- LEE HN, WILKINS. Mediastino En: Banks y Kraybill. Patología para el cirujano. 2ª ed. México :McGraw-Hill-Interamericana; 1998. p. 143-159.
- JUANPERE S, CAÑETE N, ORTUÑO P, MARTÍNEZ S, SÁNCHEZ G, BERNARDO L. A. Diagnostic approach to the mediastinal masses. Insights Imaging. 2013; 4(1):29-52.
- LAWRENCE R. GOODMAN FELSON. Principios de Radiología Torácica. 3ª ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana de España, 2002.
- MOLLER TORSTEN B, REIF E. Anatomía Radiológica. Tórax. 2ª ed. España: MARBAN SL; 2002.
- PRETSCHER D, KALISCH A, WILHELM M, BIRKMANN J. Refractory plasmablastic lymphoma a review of treatment options beyond standard therapy. Ann Hematol. 2017; 96:967-970.
- RODRÍGUEZ TL, HERRERA D, GÁLVEZ-GONZÁLEZ D, MORÁN-OCAÑA E, CID-HERRERA RM, GORDILLO-CASTILLO R. Masas mediastinales: Epidemiología y decisiones estratégicas. Experiencia de 13 años. Neumol Cir Tórax. 2016; 75 (4):268-274.
- STERN E, WHITE C. Radiología del tórax. 1ª ed. México: McGraw-Hill- Interamericana; 2000.

VALDONE M, LIUTURAS L, KIUDELIENE, KEVALAS R, ZAVE C, JANKAUSKAITE L. A. Mediastinal Mass Mimicking Asthma Symptoms. *Medicina (Kaunas)*. 2013; 49 (2):67-70.

YAMAJI Y, TOBINO K, ASAJI M, *et al.* The utility and safety evaluation of ultrasonography guided transthoracic biopsy. *Eur Respir J*. 2014; 44:667-669.

## ESPLENOMEGALIA

El bazo es un órgano pequeño con un peso aproximado de 170 g, localizado en la celda esplénica (hipocondrio izquierdo), por encima y posterior a la curvatura mayor del estómago, con un polo anteroinferior que no sobrepasa la línea axilar media y el posterosuperior próximo a la línea axilar posterior. Su longitud es de 13 cm, 8 cm de diámetro y 3 cm de espesor. Su proyección sobre la pared torácicoabdominal está comprendida entre el IX y XI arcos costales.

Se define clínicamente como *esplenomegalia*, cuando al utilizar procedimientos de exploración semiológica (inspección, palpación, percusión y auscultación), se comprueba que el bazo está hipertrofiado o aumentado de tamaño y que debe aumentar entre dos y tres veces para que se haga palpable. En principio, toda esplenomegalia debe ser considerada patológica hasta que no se demuestre lo contrario.

El bazo constituye un reservorio importante de glóbulos rojos; el organismo recurre a él en caso de hipoxemia, como en ejercicios extremos, estados de asfixia e intoxicación por monóxido de carbono; este se contrae con la finalidad de liberar eritrocitos para compensar dicha demanda. Además, constituye un órgano linfopoyético que reacciona con hipertrofia e hiperplasia en ciertas condiciones patológicas como leucemias, linfomas, enfermedad del suero y procesos infecciosos (mononucleosis infecciosa, fiebre tifoidea, paludismo). Asimismo participa en los mecanismos de inmunidad celular al regular enfermedades infecciosas e inmunológicas.

Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de una esplenomegalia, se señalan los siguientes: hiperplasia del sistema fagocítico mononuclear (enfermedades infecciosas, inmunológicas y en las que se produce destrucción de eritrocitos anómalos); hipertensión portal; neoplasias malignas o benignas; hematopoyesis extramedular (síndromes mieloproliferativos crónicos e infiltración

por sustancias como amiloide o lípidos. En vista de lo anterior podemos inferir que las funciones del bazo son de reserva sanguínea, hemocatéresis, depósito, hematopoyética, efecto inhibitor sobre la MO (tras una esplenectomía se produce leucocitosis y trombocitosis), inmunológica (productor de anticuerpos) y opsonizante.

## Clasificación etiopatogénica de las esplenomegalias

La primera respuesta asociada a enfermedades que afectan el bazo es la *esplenomegalia*. En niños, jóvenes y adultos que cursan con un descenso del hemidiafragma izquierdo eventualmente, es posible palpar dicha víscera sin que sea patológico; así como en países tropicales la llamada esplenomegalia tropical, donde un porcentaje de su población puede cursar con esplenomegalia sin existir una enfermedad específica.

Un cuidadoso examen físico detecta hasta un 90% de las esplenomegalias; si es muy discreta puede ser necesario recurrir a técnicas de imagen (ultrasonografía). Cualquier esplenomegalia debe alertar al clínico sobre la existencia de una enfermedad importante, por lo que es necesaria una correcta anamnesis y estudios paraclínicos para orientar la etiología de dicho crecimiento. Para el diagnóstico de la enfermedad es importante tener en cuenta la edad, procedencia, tamaño del bazo y otros hallazgos físicos.

*Edad.* En condiciones normales es posible encontrar una esplenomegalia en recién nacidos y lactantes sin que ello exprese enfermedad alguna. En la edad preescolar y escolar, la esplenomegalia aguda es secundaria a infecciones virales y en la crónica se consideran las enfermedades genéticas (depósito), congénitas (fibrosis hepática, atresia de las vías biliares) y en zonas endémicas las parasitosis e infección por HIV.

*Localización geográfica.* En países tropicales predominan las esplenomegalias secundarias a procesos infecciosos (paludismo, fiebre tifoidea, esquistosomiasis o leishmaniasis visceral), mientras que en los templados son frecuentes las secundarias a cirrosis hepática, infecciones virales, trastornos hematológicos y enfermedades de depósito.

*Tamaño.* Se describen esplenomegalias desde pequeñas hasta gigantes; estas últimas pueden alcanzar hasta 10 veces el tamaño normal, situación que puede ocurrir en la evolución de ciertas

enfermedades que afectan esta víscera, como tricoleucemia, leucemia mieloide crónica, paludismo crónico e histoplasmosis; excepto, si está presente desde el inicio de la enfermedad, como leucemia prolinfocítica, metaplasia mieloide agnogénica, Kala-azar y enfermedad de Gaucher (ver clasificación).

*Signos clínicos.* Los signos que acompañan a la esplenomegalia son de gran utilidad para plantear diagnósticos diferenciales, como la ictericia (que ocurre en la anemia hemolítica); fiebre (leucemia y linfoma); petequias y equimosis (leucemia aguda); ascitis, arañas vasculares, circulación colateral y edema en miembros inferiores (hipertensión portal).

## Clasificación etiológica de las esplenomegalias

### Congestiva (hipertensión portal)

*Hepatopatías crónicas:* cirrosis hepática, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, fibrosis congénita, atresia de las vías biliares. *Cardiaca:* insuficiencia cardiaca congestiva, pericarditis constrictiva. *Obstrucciones de la vena esplénica:* malformaciones, trombosis, estenosis, aneurismas y compresión extrínseca. *Obstrucción de la vena porta por:* trombosis, cavernomatosis, malformaciones y síndrome de Budd-Chiari. *Infeciosa (fibrosis):* esquistosomiasis.

### Infeciosas

*Agudas. Virus:* hepatitis viral (A, B, C), Epstein-Barr, citomegalovirus. *Bacterias:* endocarditis aguda, salmonelosis, tularemia, abscesos, sepsis, brucelosis, sífilis congénita, enfermedad de Lyme. *Parásitos:* toxoplasmosis.

*Subagudas y crónicas. Bacterias:* endocarditis subaguda, tuberculosis miliar, rickettsiosis. *Virus:* HTLV. *Parásitos:* paludismo, hidatidosis, esquistosomiasis, enfermedad de Chagas. *Hongos:* histoplasmosis, candidiasis.

### Hematológicas

*Neoplásica. Síndromes linfoproliferativo:* leucemia linfoide crónica, tricoleucemia, leucemia prolinfocítica, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, linfadenopatía angioinmunoblástica, leucemia linfoide aguda, macroglobulinemia de Waldenström. *Síndromes*

*mieloproliferativos*: mielofibrosis con metaplasia mieloide, leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloide aguda.

*No neoplásica. Con hemólisis*: esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes o fríos, talasemias. *Sin hemólisis*: neutropenia autoinmune.

*Otras*: síndromes mielodisplásicos, mastocitosis sistémica, hemoglobinuria paroxística nocturna.

**Neoplasia.** *Disembrionarios*: quistes, hamartomas. *Vasculares benignos*: hemangiomas, linfangiomas. *Vasculares malignos*: angiosarcoma, fibrosarcoma, linfangiosarcoma, leiomiomasarcoma, teratoma maligno, sarcoma de Kaposi. *Metástasis epiteliales*: mama, colon, melanoma, páncreas, ovario, próstata. *Otros*: lipoma, histiocitoma.

**Enfermedades inmunes.** *Aguda*: enfermedad del suero. *Crónica*: síndrome de Felty, fiebre reumática, sarcoidosis.

**Enfermedades de depósito.** Gaucher, Niemann-Pick, Tangier, síndrome del histiocito azul marino, síndrome de Hurler y galactosemia.

## Clasificación de la esplenomegalia según su tamaño

**Pequeña.** Fiebre tifoidea, brucelosis, hepatitis viral, hipertensión portal, drepanocitosis (infancia), esferocitosis hereditaria, amiloidosis y síndrome de Banti.

**Mediana.** Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, paludismo, TBC miliar, sarcoidosis y enfermedades de depósito.

**Gigante.** Mielofibrosis con metaplasia mieloide, tricoleucemia, policitemia vera, Kala-Azar, paludismo crónico.

## Hiperesplenismo

Se define como hiperesplenismo (criterios de Damesheck) el cuadro clínico que cursa con esplenomegalia, citopenia de uno o más elementos celulares en sangre periférica, hiperplasia o normocelularidad de la MO, un linaje celular deficiente en sangre periférica y corrección o mejoría de la citopenia después de la esplenectomía. El

hiperesplenismo puede ser primario o secundario. El *primario* es aquel que no se encuentra su etiología, en el bazo ni en las células sanguíneas circulantes, y el *secundario* es cuando la esplenomegalia se debe a un proceso patológico de causa conocida. El hiperesplenismo, a su vez, puede ser *apropiado* cuando el bazo ejerce su función de retirar las células anómalas de la sangre periférica, como en la esferocitosis hereditaria, e *inapropiado* cuando el bazo retiene células normales (esplenomegalia congestiva). La esplenomegalia, a pesar de su importancia, es una manifestación inespecífica de muchas enfermedades, no siempre diagnosticable, y el hiperesplenismo es una consecuencia de ella, independientemente de la causa que la produzca.

Hay formas de hiperesplenismo que no cumplen los cuatro criterios clásicos y sin embargo son situaciones consideradas hiperesplenismo; esto ocurre cuando existe una gran celularidad en la MO, hecho que impide la respectiva citopenia en la sangre periférica y se conoce como *hiperesplenismo oculto*.

## Hipoesplenismo

Algunos autores han utilizado el término *hipoesplenismo* para indicar tanto la ausencia como la disminución de las funciones esplénicas, independientemente de sus causas. Lo correcto es usar el término *asplenia* para designar a la ausencia anatómica del bazo, y de *hipoesplenismo* para la hipofunción del órgano anatómicamente presente. Su etiopatogenia se ha relacionado con dos factores principales: trastornos de la circulación esplénica y del sistema fagocítico mononuclear; este último se puede originar por múltiples causas: bloqueo de su capacidad fagocitaria debido al exceso de restos celulares, inmunocomplejos, daño celular (agentes físicos o químicos), hipoxia, déficit de nutrientes celulares y disminución de las células fagocíticas (secundaria a infiltración medular por células neoplásicas). En sí, en muchas ocasiones es difícil concluir cuál es el mecanismo responsable, pero es posible que exista en mayor o menor grado una combinación de varios factores patogénicos.

### Causas de hipoesplenismo

*Relacionadas con la edad.* En recién nacidos (pretérmino), que es transitorio y secundario a la inmadurez del sistema fagocítico mononuclear, y en ancianos debido a una disminución de la circulación esplénica o a una deficiente destrucción de eritrocitos anómalos por el bazo.

*Trastornos de la circulación esplénica. Macroscópico:* trombo-sis de la arteria y vena esplénica u oclusión combinada de ambos vasos. *Microscópico:* hemoglobinopatía S, trombocitemia, policitemia vera y paludismo.

*Enfermedades de etiología inmune:* enfermedades del tejido conectivo, glomerulonefritis, artritis reumatoide, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, vasculitis, sarcoidosis, enfermedad injerto contra huésped.

*Neoplasias:* síndromes linfoproliferativos agudos y crónicos, amiloidosis.

*Otros:* irradiación esplénica, quimioterapia, esferocitosis hereditaria, déficit nutricional y traumatismo abdominal.

En los estados de asplenia y de hipoesplenismo se produce aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas. La de mayor gravedad es la sepsis postesplenectomía, que es una bacteriemia de inicio agudo y de evolución fulminante; cursa con una mortalidad estimada en un 50-80%, por lo general alrededor de las 24 horas después de la aparición de los síntomas. Se complica por lo general con meningitis y el síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Los microorganismos involucrados son el *S. pneumoniae*, neumococo, y le siguen en orden de frecuencia *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, y en menor grado estreptococos, estafilococos y pseudomonas.

Los cambios hemoperiféricos que nos orientan a un estado de hipoesplenismo son los siguientes: presencia de normoblastos, diacitocitos, cuerpos de Howell-Holly, cuerpos de Heinz, leucocitosis, trombocitosis y disminución de los valores séricos de Ig M.

## Metástasis esplénica

La presencia de metástasis esplénica es poco frecuente (0,3 al 7,3% de las esplenectomías) y se relaciona en su mayoría con una enfermedad neoplásica avanzada. En una revisión de 7.165 autopsias de pacientes con diagnóstico de cáncer se encontró un total de 312 metástasis esplénicas, por lo general micrometástasis. Tienen un curso silente y su diagnóstico suele ser un hallazgo casual; es excepcional que se presente como una rotura esplénica espontánea

(1%). Las neoplasias que invaden el bazo lo pueden hacer a distancia o local (contigüidad); *a distancia*: melanoma, mama, pulmón y *local*: colon, estómago y páncreas. La incidencia de metástasis esplénica por cáncer pulmonar es escasa y en su mayoría está asociada a enfermedad invasiva. De los tipos histológicos de cáncer pulmonar, el de células pequeñas es el que presenta mayor invasión esplénica y el carcinoma epidermoide en menor frecuencia.

Conceptualmente se ha considerado el bazo como un órgano con poca predisposición a las metástasis debido a la contracción rítmica de la cápsula esplénica, la disposición anatómica de la arteria esplénica (sale del tronco celiaco en ángulo agudo) y la presencia de un ambiente histológico que inhibe el crecimiento celular en su interior e impide la progresión de las micrometástasis. Las metástasis son asintomáticas en el 60% de los casos y el 40% restante está asociado a síntomas constitucionales como astenia, pérdida de peso, fiebre, dolor abdominal, esplenomegalia y anemia o trombocitopenia (hiperesplenismo). La rotura esplénica y la trombosis de la vena esplénica son complicaciones poco frecuentes. La presencia radiológica de un nódulo esplénico no es por lo general metástasis, sino una neoplasia primaria vascular, linfática o infecciosa. A pesar de los avances imagenológicos, el diagnóstico requiere una confirmación histológica *in vivo* que pocas veces se hace (generalmente se diagnostica con la esplenectomía o la necropsia). Para el diagnóstico se usan la biopsia percutánea y la punción aspiración con aguja fina (PAAF); sin embargo, por la limitada experiencia en estas técnicas y el riesgo de sangrado, son poco usadas.

El diagnóstico de la metástasis esplénica no suele tener relevancia clínica, ya que forma parte del contexto de una enfermedad neoplásica avanzada en la que el pronóstico global es muy pobre. La esplenectomía no modifica el pronóstico y suele reservarse para casos sintomáticos seleccionados. La controversia está en la actitud a seguir en presencia de una metástasis única.

## REFERENCIAS

- ALABOUSI A, PATLAS MN, SCAGLIONE M, ROMANO L, SOTO JA. Cross-Sectional imaging of nontraumatic emergencies of the spleen. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2014; 43:254-267.
- ANSELL SM. NON-HODGKIN LYMPHOMA: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90:1152-63.
- BECKER JA, SMITH JA. Return to play after infectious mononucleosis. *Sports Health*. 2014; 6:232-8.
- CARO J, MARTÍNEZ OUTSCHOORN U. Hypersplenism and Hyposplenism. In: Kenneth K, Marshall A L, Ernest B, et al. *Williams Hematology*. McGraw-Hill. 8th Edition. New York, 2010. pp. 815 - 821.
- DI SABATINO A, CARSETTI R, CORAZZA GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011; 378:86-97.
- KARLO CA, STOLZMANN P, DO RK, ALKADHI H. Computed tomography of the spleen: how to interpret the hypodense lesión. *Insights Imaging*. 2013; 4:65-76.
- KHANNA R, SARIN SK. Non-cirrhotic portal hypertension-diagnosis and management. *J Hepatol*. 2014; 60:421-1.
- LEONI S, BUONFRATE D, ANGHEBEN A, GOBBI F, BISOFFI Z. The hyper-reactive malarial splenomegaly: a systematic review of the literature. *Malar J*. 2015; 14: 185-189.
- MOTTA RAMÍREZ GA , MONTES SALCEDO KE , MARTÍNEZ UTRERA MJ, LÓPEZ RAMÍREZ MA, PEREYRA TALAMANTES A, ONTIVEROS RODRÍGUEZ A, *et al*. El bazo: cementerio de Leucocitos y de conocimientos radiológicos. *Anales de Radiología México*. 2016; 15(3):222-237.
- MOTYCKOVA G, STEENSMA DP. Why does my patient have lymphadenopathy or splenomegaly?. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012; 26:395-408.

- ROMERO RC, VÁZQUEZ O, HERNÁNDEZ U, BENAVENTE F M, ROMERO J. Fumador de 59 años con rotura espontánea de bazo. *Rev Clin Esp.* 2008; 208(3):163-4.
- SCHRIER SL, MENTZER WC, TIRNAUER JS. Approach to the adult patient with splenomegaly and other splenic disorders. In: *UpToDate*, Mentzer WC. 1ª Ed. Up To Date, Waltham MA, 2015.
- SIMPSON WL, HERMANN G, BALWANI M. Imaging of Gauche disease. *World J Radiol.* 2014; 6(9):657-668.
- SOTO MEDINA CA, MIER ESCURRA EA, TREVIÑO GARZA F, RIPA GALVÁN P. Hamartoma esplénico. Reporte de caso. *Cir Cir.* 2014; 82:328-331.
- THIPPHAVONG S, DUIGENAN S, SCHINDERA ST, GEE MS, PHILIPS S. Nonneoplastic, benign, and malignant splenic diseases: cross-sectional imaging findings and rare disease entities. *AJR.* 2014; 203:315-322.
- VARGAS VIVEROSA P, HURTADO MONROYA R, VILLALOBOS ALVA JA. Esplenomegalia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2013; 56(2.): 37-45.
- WILLIAM BM, CORAZZA GR. Hyposplenism a comprehensive review. Part I basics concepts and causes. *Hematology.* 2007; 12:1-13.

## SÍNDROME ICTÉRICO

La ictericia consiste en la coloración amarillenta de la piel, escleróticas y mucosas debido al aumento de la bilirrubina en el suero por encima de 2 mg/dl. Se habla de tinte subictérico o subictericia cuando existe una leve coloración amarillenta de piel y mucosas por elevación mínima de la bilirrubina, por ej., anemia megaloblástica (eritropoyesis ineficaz). Actualmente, la ictericia se clasifica según la alteración en las diversas etapas metabólicas de la bilirrubina y su concentración predominante (directa o indirecta). Por lo general suele coexistir más de un factor en la génesis de la ictericia (ictericia mixta) (Fig. N°1).

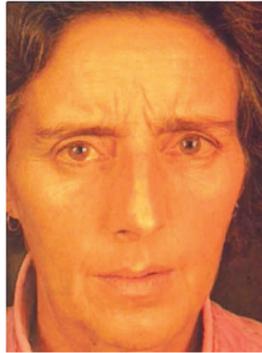


FIGURA N° 1. Paciente con ictericia (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

### Ictericia según las etapas metabólicas de la bilirrubina

*Ictericia por sobreproducción de bilirrubina.* Se genera un cúmulo de bilirrubina no conjugada en el suero por destrucción incrementada de los eritrocitos. Puede ser congénita o adquirida. Es congénita cuando el defecto está dentro del propio eritrocito, es decir, intrínseca al glóbulo rojo, y adquirida cuando el defecto es extrínseco a él.

*Ictericia por defecto en el transporte de bilirrubina.* Se debe a un defecto en el transporte de la bilirrubina para ser conjugada dentro de las células del parénquima hepático, tal como ocurre en el síndrome de Gilbert.

*Ictericia por falla enzimática de la conjugación de la bilirrubina.* Se observa en la ictericia de los niños prematuros (déficit de la actividad de la *glucuroniltransferasa de difosfato de uridina*) y en la hiperbilirrubinemia congénita del síndrome de Crigler-Najjar (tipos I y II).

*Ictericia por defecto en el transporte intrahepático de la bilirrubina.* Existe un defecto del transporte de la bilirrubina conjugada hacia los canalículos biliares para su posterior excreción, como ocurre en el síndrome de Dubin-Johnson.

*Ictericia por destrucción hepatocelular.* Se describe aquí la ictericia de la hepatitis aguda o crónica.

*Ictericia colestásica.* Simula una ictericia obstructiva. Ocurre una alteración en las células del parénquima hepático que impide el paso de la bilirrubina hacia los canalículos biliares, como se aprecia en la ictericia por drogas y las hepatitis virales con gran componente colestásico.

*Ictericia obstructiva.* Secundaria a un cuadro obstructivo, por lo general de naturaleza mecánica, del conducto colédoco (litiasis biliar o neoplasias de la cabeza del páncreas).

## Ictericia según la concentración de la bilirrubina (Fisiopatológica)

### Predominio de la bilirrubina indirecta

*Prehepática.* Producción excesiva por hemólisis, eritropoyesis ineficaz, reabsorción de grandes hematomas. Congestión hepática por insuficiencia cardíaca congestiva y pericarditis constrictiva crónica.

*Hepática.* Alteración congénita de la captación de bilirrubina (síndrome de Gilbert), disminución en la conjugación por déficit hereditario de la actividad de la *glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina* (síndrome de Crigler-Najjar); adquirida (hepatopatía grave) o inmadurez transitoria de la conjugación (ictericia neonatal).

## Predominio de la bilirrubina directa

*Hepática.* Hereditaria (síndrome de Dubin-Johnson y Rotor); lesión hepatocelular (hepatitis viral, fármacos, alcohol, cirrosis); colestasis intrahepática aguda (fármacos, sepsis, embarazo, postoperatorio) y crónica (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, linfomas y sarcoidosis).

*Posthepática.* Colestasis extrahepática (coledocolitiasis o neoplasias de la cabeza del páncreas, conductos biliares, ampolla de Vater).

Para una mayor comprensión etiológica de la ictericia, desde el punto de vista didáctico se dividen en ictericia en la infancia e ictericia en el adulto, aunque esta no debe significar una división rígida e inflexible.

## Clasificación de brugs

Se basa en la tonalidad de la ictericia a la inspección con luz normal, actualmente en desuso.

- Rubínicas: color anaranjado (hepatocelular)
- Flavínicas: color amarillo limón (anemia hemolítica)
- Verdínicas: color amarillo verdoso (obstructiva temprana)
- Melánica: color verde grisáceo (obstructiva tardía)

## Clasificación anatómica

- Prehepática (hemolítica) Existe un aumento en la producción de bilirrubina indirecta (BI)
- Hepática (hepatocelular) Existe un trastorno de la captación, conjugación y transporte celular de la bilirrubina que se caracteriza por un aumento de la bilirrubina directa (BD)
- Posthepática (obstructiva) Existe un trastorno en la conducción por las vías biliares y un aumento de la bilirrubina directa (BD)

## Ictericia en la infancia

Se divide en tres grandes grupos, a saber: ictericia con aumento de bilirrubina indirecta, directa y mixta.

### Ictericia por aumento de la bilirrubina indirecta

*Con hemólisis.* Incompatibilidad (ABO, Rh y otros subgrupos sanguíneos); déficit de enzimas del eritrocito (*glucosa-6-fosfato y piruvato-kinasa*); alteraciones de la membrana de los eritrocitos (esferocitosis, eliptocitosis, estomatocitosis) y las hemoglobinopatías.

*Sin hemólisis.* Extravasación sanguínea (cefalohematomas, hemorragia cerebral o pulmonar, bolsa serosanguínea). Aumento de la masa de eritrocitos (hipoxia, hijos de pacientes diabéticas). Aumento de la circulación enterohepática (obstrucción intestinal, ayuno).

*Defecto en la conjugación de la bilirrubina indirecta. Adquiridos:* ictericia secundaria a la lactancia materna (6 $\beta$ -pregnadiol o ácidos grasos no saturados), síndrome de Lucey-Driscoll. *Congénitos:* anemia hemolítica.

*Aumento de la bilirrubina indirecta mayor de 10 días.* Se plantea la posibilidad de hipotiroidismo congénito, hipopituitarismo, anencefalia, estenosis pilórica, galactosemia, trastorno del metabolismo de los aminoácidos e hipermetioninemia.

### Ictericia por aumento de la bilirrubina directa

Se observa en las infecciones por el grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y *herpes virus*), atresia biliar intrahepática y extrahepática, quiste del colédoco, colestasis asociada a hiperalimentación intravenosa prolongada, déficit de  $\alpha$  1-antriptipsina, enfermedad fibroquística del páncreas, síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor.

### Ictericia de causa mixta

*Hemólisis de inicio indirecta y luego directa.* Ictericia por incompatibilidad (ABO, Rh) y síndrome de bilis espesa. Anemia hemolítica severa sin hepatopatía, en la que se excede la secreción canalicular de bilirrubina directa. *Hemólisis de inicio con aumento de bilirrubina directa.* Sepsis prenatal y por el grupo TORCH.

*Sin hemólisis de inicio directa y luego indirecta.* Atresia de las vías biliares intrahepática o extrahepática, como ocurre en la ictericia obstructiva. *Sin hemólisis de inicio indirecta y luego directa* galactosemia, hipotiroidismo, hipermetioninemia.

## Ictericia en el adulto

La ictericia puede ser por daño hepatocelular (necrosis del hepatocito) y obstructiva.

1. **Ictericia por daño hepatocelular o necrosis del hepatocito.** En esta condición se altera la polaridad de la célula hepática, hecho que permite la difusión retrógrada de la bilirrubina conjugada al espacio intravascular y su aumento en sangre. Las causas más frecuentes son la hepatitis de cualquier etiología (virus, medicamentos o tóxicos y por microorganismos como la *Leptospira*), cirrosis hepática, síndrome de Zieve, colestasis intra y extrahepáticas y síndrome de Budd-Chiari. Clínicamente, el enfermo presenta fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, astenia, anorexia y hepatomegalia, por lo general dolorosa. En la cirrosis hepática se describen estigmas de dicha enfermedad como ictericia, coluria y signos de hipertensión portal (ascitis, esplenomegalia y red venosa colateral en la pared abdominal).

2. **Ictericia obstructiva.** Se produce una obstrucción del drenaje biliar intra o extrahepático con la consiguiente difusión intravascular de la bilirrubina conjugada. Es importante resaltar que la ictericia obstructiva por litiasis biliar, áscaris o coágulos produce la típica sintomatología del cólico biliar por la obstrucción aguda del árbol biliar; este se caracteriza por dolor agudo, sensibilidad en el hipocondrio derecho y, en ocasiones, con vesícula palpable y dolorosa. Por su parte, el cuadro obstructivo por neoplasias es de tipo crónico, poco doloroso con crecimiento indoloro de la vesícula (signo de Curvoisier-Terrier) y acolia, además de la clínica clásica de malignidad (pérdida de peso, astenia, anorexia, anemia, progresiva falla hepática y manifestaciones de encefalopatía).

La *ictericia obstructiva intrahepática* semeja los hallazgos paraclínicos de la ictericia obstructiva extrahepática. Estos pacientes presentan prurito importante, fosfatasa alcalina elevada e inclusive pueden cursar sin ictericia. Los más frecuentes son la hepatitis colestásica por virus A, hepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, ictericia colestásica posquirúrgica benigna, colestasis del embarazo, sepsis, síndrome del *shock* tóxico y medicamentos. Hay ictericias colestásicas crónicas como la colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria y la sarcoidosis.

3. *Ictericia por hemólisis*. Se debe al aumento del aporte de bilirrubina al hepatocito, a trastornos genéticos de la conjugación de la bilirrubina (síndromes de Gilbert y Grigler-Najjar) o su transporte dentro del hepatocito (síndromes de Dubin-Johnson y Rotor).

**Recordatorio.** Con respecto a las hiperbilirrubinemias congénitas debemos tener en cuenta lo siguiente: en el síndrome de Gilbert solo, existe el incremento de la bilirrubina total a expensas de la indirecta; en el síndrome de Grigler-Najjar tipo I: la bilirrubina está aumentada a expensas de la indirecta > de 20 mg/dl, con escaso aumento de la bilirrubina directa y no hay respuesta al fenobarbital. En el síndrome de Grigler-Najjar tipo II: la bilirrubina está aumentada a expensas de la indirecta, pero < de 20 mg/dl, y con la administración del fenobarbital se produce una disminución en la concentración de la bilirrubina. En el síndrome de Dubin-Johnson y Rotor existe un incremento de la bilirrubina total a expensas de la indirecta

Al hablar de ictericia, desde el punto de vista hematológico es fundamental conocer, aparte de su etiología, en qué consiste el mecanismo de hemólisis tanto intravascular como extravascular para entender así la fisiopatología de las anemias hemolíticas.

**Hemólisis intravascular.** Al producirse la destrucción del eritrocito, la hemoglobina libre en el torrente circulatorio adopta la forma de dímeros y rápidamente se fija a la proteína plasmática haptoglobina. El complejo *haptoglobina-hemoglobina* expone un epíteto que es reconocido por el receptor de remoción de la hemoglobina, el *CD 163* de los monocitos/macrófagos, que fijan este complejo con gran afinidad; posteriormente, por endocitosis se logra la degradación de la hemoglobina. Debido a que la haptoglobina no es reciclable, la formación de grandes cantidades de complejos *haptoglobina-hemoglobina* produce una rápida depleción de la haptoglobina sérica, lo que explica que sea indetectable en las anemias hemolíticas.

El *heme* ferroso, componente de la hemoglobina que fija el oxígeno, puede ser oxidado a *heme* férrico para formar *metahemoglobina*. Por otra parte, este *heme* es liberado de la hemoglobina y se fija con gran afinidad a la glicoproteína plasmática *hemopexina*; el *heme* fijado a esta es degradado por el hígado a través de varios pasos enzimáticos. La *oxigenasa* de *heme tipo 1* (HO-1) transforma en pasos subsecuentes el *heme* (pro-oxidante y

proinflamatorio) en monóxido de carbono, biliverdina y hierro. El monóxido de carbono con propiedades vasodilatadoras, antiproliferativas, antiinflamatorias y antioxidantes es liberado a través de los pulmones. La biliverdina (antioxidante) es convertida en bilirrubina por la enzima *reductasa* de biliverdina (sistema *CD163/HO-1/reductasa de biliverdina*). El hierro es limitado por la ferritina. Paralelamente a estos procesos, la *haptoglobina-hemoglobina fijada* al CD163 induce la formación de IL-10 y HO-1 con propiedades antiinflamatorias.

En este contexto, los efectos *antioxidantes, antiinflamatorios, anticoagulantes, antiproliferativos y vasodilatadores* del sistema *CD163/HO-1/reductasa de biliverdina* representan un sistema biológico compensador de los efectos tóxicos de la hemoglobina (libre), *heme* y hierro. Cuando la capacidad de estos mecanismos depuradores de la hemoglobina libre y sus compuestos es saturada, los niveles de hemopexina se agotan y el *heme* libre se fija a la albúmina para formar el complejo metahemalbúmina.

Finalmente, cuando todas estas medidas son incapaces de impedir que el grupo *heme* circule libre en el plasma, la hemoglobina atraviesa la membrana glomerular y se reabsorbe en las células del túbulo proximal. En ese momento, la hemoglobina comienza a excretarse en la orina (hemoglobinuria) y la que se absorbe en las células tubulares se degrada a hierro y bilirrubina; así, parte de ese hierro queda en las células tubulares para formar complejos con la ferritina o la hemosiderina. Estas células se descaman y pueden detectarse en el sedimento de la orina por la reacción de azul de Prusia. Ejemplos de hemólisis intravascular son la hemoglobinuria paroxística nocturna y el déficit de *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa*, reacciones transfusionales por incompatibilidad ABO.

En resumen, en la hemólisis intravascular encontramos niveles bajos de haptoglobina, hemoglobinuria, hemosideruria (Fig. N°2).

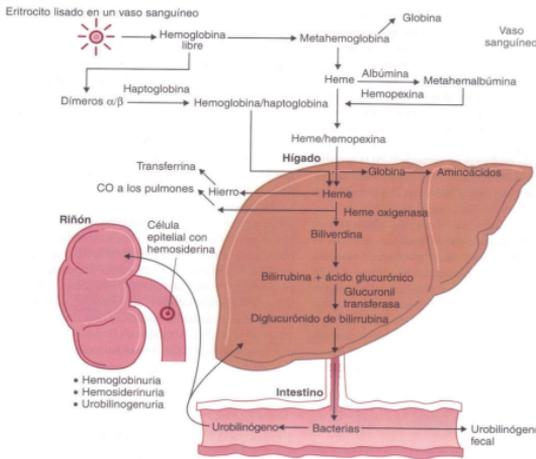


FIGURA N° 2. Hemólisis intravascular (Rodak B. *Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas*. 2ª ed. 2004)

**Hemólisis extravascular.** Consiste en la exageración del proceso normal de hemólisis (hemocatéresis) por el sistema fagocítico mononuclear. Cuando la hemoglobina es catabolizada por las células del SFM se produce globina y heme. La globina se descompone en aminoácidos, los cuales son reutilizados, al igual que el hierro. La molécula del *heme* reacciona con una *oxigenasa* y produce biliverdina y monóxido de carbono (que se elimina por los pulmones). La biliverdina se reduce a bilirrubina indirecta o no conjugada, cuya concentración aumenta en el plasma y es transportada a los hepatocitos, donde se conjuga con el ácido glucurónico; allí se transforma en bilirrubina directa o conjugada, la cual es eliminada por las vías biliares al intestino, donde es transformada en esterobilinógeno y urobilinógeno. El urobilinógeno se reabsorbe en el intestino, pasa a la sangre y sigue dos vías de eliminación la bilis y orina. Ejemplos de hemólisis extravascular son anemia hemolítica autoinmune y por defecto de la membrana de los eritrocitos (esferocitosis, eliptocitosis).

En resumen, en la hemólisis extravascular se eleva la bilirrubina indirecta (esta no se elimina por la orina) y esplenomegalia por ser el lugar donde ocurre la hemocatéresis (Fig. N° 3).

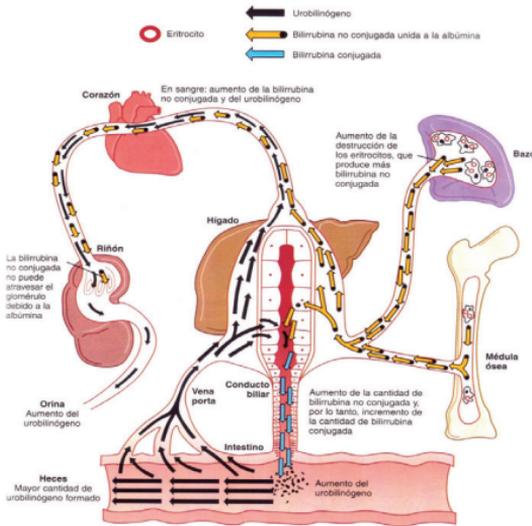


FIGURA N° 3. Hemólisis extravascular (Rodak B. *Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas*. 2ª ed. 2004)

## REFERENCIAS

- ABBAS MW. *Int J Res Med Sci*. 2016; 4(5): 1313-1319.
- FARGO M. *Am Fam Physian*. 2017; 95(3):164-168.
- FRANK, BB. Clinical evaluation of jaundice a guideline of the patient care committee of American Gastroenterological Association. *JAMA*. 1989; 262: (21) 3031-3034.
- GREEN G, FLAMM S, AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests, *Gastroenterology*. 2002; 123: 1367-1384.
- KAPLAN, MM (1997) Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1997; 336 (10): 719-72.
- LAWRENCE S, FRIEDMAN. *Liver, Biliary Tract & Pancreas Disorders*. In: Papadakis M, McPhee S, editors. *Current Medical*

Diagnosis & Treatment. United States of America:  
McGraw-Hill Education; 2017. p. 186-194.

LESNER, RH. Current concepts in primary sclerosing cholangitis.  
Clin Proc.1994; 69: 969-982.

PRIYA K. Clin Liver Dis. 2015; 19:155-170.

ROTHER RP, BELL L, HILLMAN P, GLADWIN MT. The clinical sequelae  
of intravascular hemolysis and extravascular plasma  
hemoglobin. A novel mechanism of human disease.  
JAMA. 2005; 293:1653-62.

Vuppalanchi R, Liangpunsakul. Am J Gastroenterol. 2017;  
102:558-562.

## CAMBIOS HEMATOLÓGICOS NORMALES EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO

Durante el embarazo y puerperio, las modificaciones hormonales generan cambios fisiológicos y metabólicos significativos en los parámetros hematológicos. Estos cambios se deben a un ajuste del organismo a las grandes exigencias derivadas del desarrollo fetal y uterino, que incluye la formación de la placenta, esencialmente vascular y que requiere gran parte del gasto cardíaco.

Las modificaciones sanguíneas son de tipo físico y químico. Las físicas incluyen aumento del volumen sanguíneo total (35-45%) y, por ende, del plasma ( $2600 \text{ ml} \pm 45\%$ ), del volumen celular ( $450 \text{ ml} \pm 33\%$ ) y de la hemoglobina, dado que el aumento de los dos últimos ocurre en menor intensidad que el volumen plasmático, originándose una *oligocitemia relativa*. El aumento del volumen sanguíneo produce una disminución de la viscosidad sanguínea y, por ende, una reducción de la resistencia periférica. La hipervolemia inducida por el embarazo es necesaria para cubrir las demandas del útero grávido y para proteger a la madre y al feto de los efectos deletéreos de la disminución del retorno venoso en posición erecta y supina (síndrome de hipotensión por decúbito), y en el parto, para evitar que la madre sufra las consecuencias de la pérdida sanguínea.

Entre las alteraciones químicas se encuentran los cambios en el sistema de la coagulación, modificaciones en las proteínas totales y fraccionadas, lípidos plasmáticos, hierro sérico y los componentes del metabolismo del calcio.

Es importante tener presentes estos reajustes fisiológicos para poder interpretar una citometría hemática en una paciente gestante o en el puerperio y orientar así en forma adecuada el diagnóstico y tratamiento. Son muy frecuentes los errores en la interpretación de un estudio básico hematológico y de la hemostasia, tanto primaria como secundaria, lo cual lleva a hacer análisis e interconsultas con

otras especialidades que incrementan innecesariamente tiempo y gastos. A continuación se mencionarán los cambios de mayor relevancia en la citometría básica hematológica y la hemostasia, los cuales debe conocer todo médico general en el momento de evaluar a una paciente gestante.

**Glóbulos rojos.** Aproximadamente 1.000 ml de sangre están contenidos dentro del útero y el espacio sanguíneo de la placenta. El aumento del volumen plasmático es de alrededor de 45% del volumen sanguíneo total; es el cambio más característico durante del embarazo, particularmente en el segundo trimestre. El volumen celular aumenta alrededor de un 10 a 20% del volumen sanguíneo total, pero la concentración de hemoglobina disminuye de 1-2 g/dl en el segundo y tercer trimestre del embarazo, que es secundaria al incremento de la volemia total (anemia fisiológica de la embarazada), y de menor intensidad en las gestantes con ingesta adecuada de sales de hierro.

La OMS define el límite para diagnosticar anemia en la embarazada, una hemoglobina <11 g/dl; sin embargo, estudios en embarazadas caucásicas al final del segundo y principio del tercer trimestre, con ingesta adecuada de sales de hierro, han demostrado cifras de hemoglobina de 10.4 a 13.5 g/dl. Cifras más bajas de hemoglobina, particularmente en el tercer trimestre del embarazo, ocurren con frecuencia por disminución de los depósitos de hierro al principio del embarazo o una dieta deficiente de hierro y ácido fólico. En la preeclampsia y retraso en el crecimiento fetal, la hemoglobina puede estar por encima de 13.5 g/dl, lo cual se explica por un inadecuado incremento del volumen sanguíneo total.

La cifra de glóbulos rojos y hematocrito está disminuida durante el embarazo. La determinación de los índices hematimétricos evidencia una HCM y CHCM dentro del rango de referencia y aumento del VCM en la 30-35 semanas de gestación, independientemente de un déficit de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>. Las cifras de hemoglobina y hematocrito se incrementan posteriores al parto, por lo general después de la séptima semana, siempre y cuando posean adecuados depósitos de hierro; de lo contrario se considera una *anemia postparto*. En el frotis de sangre periférica se observa anisocitosis y poiquilocitosis.

**Leucocitos.** Durante el embarazo, la cifra de los leucocitos aumenta a expensas de los neutrófilos entre 6 a 16 x 10<sup>9</sup>/L hasta 9 a 25

$\times 10^9/L$ , y eventualmente puede alcanzar cifras  $\geq$  de  $25 \times 10^9/L$  después del parto, que retornan a la normalidad a la cuarta semana. Los valores de los neutrófilos durante el embarazo varían de  $3$  a  $10 \times 10^9/L$  hasta  $23 \times 10^9/L$  dos a tres horas después del parto, y retornan al rango normal cuatro semanas postparto ( $5$  a  $6 \times 10^9/L$ ). En líneas generales, estas pacientes cursan con leucocitosis y neutrofilia, y en su frotis de sangre periférica se evidencia desviación a la izquierda escalonada y granulaciones tóxicas en los neutrófilos, obviamente no relacionadas con cuadros tóxico-infecciosos bacterianos.

La quimiotaxis y la actividad fagocítica de los neutrófilos durante el embarazo está disminuida por la presencia de factores inhibitorios; además de producirse un incremento del metabolismo oxidativo de los neutrófilos. La cifra de linfocitos disminuye durante el primer y segundo trimestre con incremento hacia el tercer trimestre:  $1.1 \times 10^9/L$  a  $4 \times 10^9/L$  con respecto a las no embarazadas ( $0.8 \times 10^9/L$  a  $2.8 \times 10^9/L$ ) y una disminución en el puerperio mediato con retorno al rango normal a las cuatro semanas postparto.

La determinación de las subpoblaciones de linfocitos T y B en la sangre periférica y la respuesta proliferativa frente a mitógenos en el transcurso del embarazo está comprometida, siendo los linfocitos CD4 y CD8 más afectados que los linfocitos “Natural Killer” (en el útero, el 70% de los leucocitos corresponde a células “Natural Killer”). Existen también abundantes macrófagos y células dendríticas; además de inadecuada respuesta de la proliferación linfocitaria hacia ciertos agentes, lo que sugiere la presencia de un factor inmunosupresor en el plasma de estas pacientes.

Los monocitos están incrementados durante el embarazo, en especial en el primer trimestre, para disminuir luego en el transcurso de este. El rango de los monocitos en el tercer trimestre varía entre  $0.2 \times 10^9/L$  a  $1.0 \times 10^9/L$  con respecto a las no embarazadas, cuyo rango varía entre  $0.1 \times 10^9/L$  a  $0.9 \times 10^9/L$ . Los eosinófilos y basófilos no presentan cambios significativos. La presencia de mielocitos y metamielocitos en la sangre periférica no tiene relevancia clínica ni patológica en las embarazadas.

**Plaquetas.** En las gestantes sanas, el conteo plaquetario está disminuido, particularmente en el tercer trimestre, por lo que se ha acuñado el término “trombocitopenia gestacional”. La disminución del conteo plaquetario y el incremento del tamaño plaquetario en

el transcurso del embarazo sugieren destrucción plaquetaria periférica. El 12% de las embarazadas presenta un contejo plaquetario de  $150 \times 10^9/L$  en el tercer trimestre del embarazo, y un 79% de  $116-149 \times 10^9/L$ , y solo el 1% de las embarazadas sanas posee un contejo plaquetario inferior de  $100 \times 10^9/L$ . Estas pacientes cursan sin complicaciones relacionadas con la trombocitopenia y en los recién nacidos no ocurre trombocitopenia. Se ha aceptado que el límite inferior del contejo plaquetario en el tercer trimestre del embarazo sea de  $115 \times 10^9/L$ . El tamaño de las plaquetas es un indicador de la edad plaquetaria, es decir, las plaquetas más jóvenes son de mayor tamaño que las mayores (senescentes). El volumen de distribución plaquetario se incrementa en forma significativa y continua en el transcurso del embarazo, siendo el volumen plaquetario medio una prueba sensible de la variabilidad del tamaño plaquetario (anisotrombía). La vida media plaquetaria es menor en el embarazo. La función plaquetaria en las embarazadas, según el *análizador de la función plaquetaria* (tiempo requerido para que una gota de sangre puede ocluir una membrana impregnada con epinefrina o adenosina 5' difosfato), no demuestra ninguna correlación entre el contejo de las plaquetas y el *análizador de la función plaquetaria* (con cifras entre  $115$  a  $471 \times 10^9/L$ ) con respecto a las embarazadas normales, excepto en mujeres con preeclampsia grave, y no se relaciona con sangrado. En mujeres con trombocitopenia gestacional, el tiempo de sangría está influenciado por las cifras de hemoglobina, siendo prolongado cuando coexiste trombocitopenia y anemia. El aumento del fibrinógeno durante el embarazo ayuda a preservar la función plaquetaria.

**Factores de la coagulación.** Entre los exámenes para evaluar el sistema de la coagulación se incluyen el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), que mide la vía intrínseca; el tiempo de protrombina (TP), que mide la vía extrínseca; y el tiempo de trombina (TT), que mide la vía común final de la coagulación. En el tercer trimestre del embarazo, el TTPa se acorta generalmente hasta 4 segundos con respecto al control debido a un aumento del fibrinógeno y el factor VIII. No hay cambios significativos en el TP o TT.

Algunos de los factores de la coagulación se encuentran aumentados a medida que transcurre el embarazo; por ej., el fibrinógeno y los factores de Von Willebrand, VII, VIII y X. La actividad de Factor VII se incrementa desde un 60% a 206% (comparado con el estándar) al final del primer trimestre, y hasta un 87% a 336% en el tercer trimestre. Los factores II y V aumentan al inicio del

primer trimestre para disminuir luego en el tercero. El aumento de los factores de la coagulación está mediado por el incremento de los niveles de estrógeno y la síntesis proteica con una mayor activación de la trombina. Los factores de la coagulación persisten aumentados en el puerperio temprano hasta retornar a sus valores normales a las 8-12 semanas posteriores al parto.

**Anticoagulantes naturales.** Existen cambios en el equilibrio de los anticoagulantes naturales durante el embarazo y puerperio, es decir, se produce un balance hemostático hacia la hipercoagulabilidad con objeto de disminuir las complicaciones hemorrágicas durante el parto. En mujeres portadoras de un déficit de proteína S, C y antitrombina, la incidencia de trombosis es 8 veces mayor durante el embarazo. Por estas razones, en pacientes sin antecedentes de trombofilia que presentan trombosis durante el embarazo es muy importante saber si las pruebas que se hicieron en ese momento son válidos para definir un diagnóstico o solo son fenómenos ocasionados por una condición fisiológica. Los niveles y la actividad de la proteína C se mantienen dentro del límite normal en el transcurso del embarazo comparable con las mujeres no embarazadas, no así en el puerperio inmediato, durante el cual existe aumento de los niveles y actividad de la proteína C (total y libre). Los niveles de proteína S disminuyen progresivamente en el embarazo, en especial en el primer trimestre. La actividad de la antitrombina es por lo general estable durante el embarazo, disminuye durante el parto y retorna a niveles normales después de este.

Los eventos trombóticos se presentan con mayor frecuencia en el último trimestre del embarazo y en el puerperio inmediato. En el embarazo se describen en dos situaciones:

1. Existencia de enfermedad tromboembólica venosa previa
2. Como consecuencia de la ectasia de las venas pélvicas y de las extremidades inferiores por compresión uterina (compresión venosa) y la relajación del músculo liso vascular inducido por las hormonas; también por el aumento de los factores de la coagulación (II, VII, VIII, X), resistencia de la proteína C activada, disminución de los niveles de AT y proteína S, descenso de la actividad fibrinolítica y aumento del PAI-2 (inhibidor del activador del plasminógeno de tipo placentario).

Mujeres que toman anticonceptivos orales y cursan con procesos inflamatorios, también presentan resistencia a la proteína C activada. Los cambios en la resistencia de esta durante el embarazo impiden el uso del coeficiente de sensibilidad de la proteína C activada, como una prueba de detección del Factor V Leiden durante el embarazo.

**Marcadores de la actividad hemostática.** La actividad hemostática puede ser evaluada mediante la medición de los marcadores de la formación y lisis del coágulo. Los marcadores que se han utilizado son los complejos trombina-antitrombina (T-AT) y los fragmentos polipeptídicos de la protrombina (F1 + 2), que reflejan la formación de la trombina *in vivo* (activación de la coagulación). Entre las pruebas que demuestran la lisis del coágulo de la fibrina están los fragmentos de degradación de la fibrina (FDF) y el dímero-D, cuyos valores de referencia dependen de los reactivos y *kits* utilizados para tales pruebas. El aumento de los fragmentos polipeptídicos (F1 + 2) es aproximadamente cuatro veces mayor que el de la población adulta sana. Los niveles del complejo T-AT están aumentados en la gestación; en el primer trimestre del embarazo, el límite superior normal es similar al adulto promedio (2,63 g/l), mientras que en el tercer trimestre se incrementa hasta 18,03 g/l. El dímero-D aumenta de forma notable durante el embarazo con valores diez veces superiores hacia al final de este, y refleja un aumento de la fibrina y no mayor actividad fibrinolítica. En el primer trimestre del embarazo, los valores del dímero-D varían alrededor de 433 ng/L, en el segundo 3.000 ng/L, y en el último trimestre 5.300 ng/L.

**Fibrinolisis.** La última fase del sistema de la coagulación es la fibrinólisis, que lleva a la lisis del coágulo de fibrina a través de la acción de la plasmina sobre la fibrina como producto de la acción del activador tisular del plasminógeno (tPA) sobre el plasminógeno (producido por las células endoteliales). La malla de fibrina es lisada liberando los productos de degradación de la fibrina, particularmente el dímero-D. Existe una reducción en la actividad del sistema fibrinolítico durante el embarazo, principalmente debida a un incremento en los niveles del plasminógeno y los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2), el primero producido por las células endoteliales y el segundo por la placenta. Existe un incremento importante del PAI-1 en el transcurso del embarazo, desde valores < de 50 g/L en el primer trimestre hasta 50-300 g/L en el tercero. Diversos estudios sobre los mecanismos fibrinolíticos en

el embarazo y el puerperio han demostrado que los niveles del activador del plasminógeno disminuyen durante el transcurso de este alcanzando sus niveles más bajos durante el trabajo de parto con un aumento posterior al alumbramiento y puerperio, todo lo anterior desencadenado por el aumento del PAI-1 y PAI-2, que llevan a la máxima supresión de la fibrinólisis durante el parto.

Existe un grupo importante de inhibidores de la plasmina que incluyen la *alfa 2 antiplasmina*, antitrombina, alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina y el inhibidor de la C1-esterasa. Los niveles de alfa 1 antitripsina y alfa 2 macroglobulina aumentan después del parto, así como el factor VIII y el fibrinógeno, ya que se comportan como reactantes de fase aguda de manera similar a lo que ocurre después de una cirugía. También se encuentran niveles aumentados del *inhibidor de la fibrinólisis activada por la trombina* durante el embarazo, la cual inhibe la fibrinólisis por varios mecanismos. En general, la actividad fibrinolítica se incrementa tras el parto y se requieren al menos 6 semanas para que sea restaurada a sus valores normales. El tiempo de lisis del coágulo se prolonga en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre.

**Homocisteína.** Los niveles de homocisteína disminuyen de forma significativa durante el primer trimestre del embarazo en comparación con el resto del embarazo y las no embarazadas. La causa parece ser multifactorial y está relacionada con los cambios hormonales que ocurren en la gestación, la hemodilución fisiológica, el incremento de la depuración renal de la homocisteína, la poca ingesta de ácido fólico, un aumento de la remetilación de la homocisteína secundaria y el aumento de la demanda de metionina por el feto.

## REFERENCIAS

- AVILA L, BARNARD D. Bleeding in the neonate. In: Balnchette V, Breakey V and Revel-Vilk S (eds) *Sickkids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis*. Karger. 2013:23-41.
- BENCAIOVA G, BREYMANN C. Mild anemia and pregnancy outcome in a Swiss collective. *J Pregnancy*. 2014; 2014: 307-335.

- BEILIN Y, ARNOLD I, HOSSAIN S. Evaluation of the platelet function analyzer (PFA-100 R) vs the thromboelastogram (TEG) in the parturient. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2006; 15: 7–12.
- BOEHLEN F, HOHFELD P, EXTERMANN P, *et al*. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstetrics and Gynecology*. 2000; 95: 29–33.
- DAVIES JR, ROSHAN F, HALLWORTH SP. Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyzer (PFA-100) and Thromboelastograph. *Anesthesia and Analgesia*. 2007; 104: 416–420.
- DUKKER L, HANTS Y, FARKASH R, RUCHLEMER R, SAMUELOFF A, GRISARU S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015; 55 (12):2799-806.
- EDLESTAM G, LOWBEER C, KRAL G *et al*. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third trimester pregnancy. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*. 2001; 61: 583–592.
- FEDERICI AB. Clinical and laboratory diagnosis of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 1: 524-30.
- FLOOD VH. New insights into genotype and phenotype of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 1: 531-5.
- GAILANI D, NEFF AT. Rare coagulation deficiencies. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi JI, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012: chap 139.

- MAYBURY HJ, WAUGH JJS, GORNALL A, PAVORD S. There is a return to non-pregnant coagulation parameters after four not six weeks postpartum following spontaneous vaginal delivery. *Obstetric Medicine*. 2008; 1: 92–94.
- MELTZER PS, KALLIONIEMI A, TRENT JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors (editores). *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
- MONAGLE P, MASSICOTTE P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatol Med*. 2011;16(6):294-300.
- RAGNI MV. Hemorrhagic disorders: Coagulation factor deficiencies. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012: chap 177.
- RACHED DE PAOLI I, AZUAJE-SÁNCHEZ A, HENRÍQUEZ-PÉREZ G. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. *An Venez Nutr [revista en la Internet]*. 2002 Ene [citado 2015 Mar 12]; 15(1): 11-17.
- SCOTT JP, RAFFINI LJ, MONTGOMERY RR, FLOOD VH. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Gemme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20 ed. Elsevier; 2016. p. 2379-408.
- VINCELOT A, NATHAN N, COLLERT D *et al*. Platelet function during pregnancy: an evaluation using the PFA-100 analyser. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87: 890–893.

## APLICACIONES DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN HEMATOLOGÍA

*Lérida Borges*  
*José Ángel Cova*

La citometría de flujo es una herramienta diagnóstica útil en diferentes áreas de la hematología (oncohematología, transfusión, estudio de desórdenes plaquetarios, trasplante de precursor hematopoyético) y se espera que nuevos marcadores en proceso de investigación sean incluidos para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades hematológicas.

Los citómetros de flujo son usados en diferentes áreas de la medicina, particularmente en la hematología, área en la que pueden ayudar al diagnóstico de múltiples enfermedades como leucemias, linfomas, enfermedad mínima residual de neoplasias hematológicas, hemoglobinuria paroxística nocturna, púrpura trombocitopénica autoinmune y hemólisis del recién nacido. La citometría es una técnica multiparamétrica que permite hacer simultáneamente diversos análisis en una célula. El principio de la citometría de flujo se basa en hacer incidir un rayo láser a las células en suspensión de forma individual. A partir de esta interacción se generan cambios en la dispersión del haz lumínico que permiten detectar ciertos parámetros de la célula, por ej., su tamaño y complejidad interna. La dispersión de la luz con escasa desviación, 0° a 10° (llamado *forward light scatter* o FSC) es un indicador del tamaño de la célula (tamaño pequeño para un bajo FSC y tamaños intermedio y grande para un alto FSC). La desviación de la luz en ángulo de 20° a 90° (*side scatter* o SSC) se correlaciona con la complejidad interna de la célula, es decir, con la presencia de gránulos citoplasmáticos, mitocondrias y vesículas; de esta manera se identifican células con un bajo SSC como los linfocitos maduros; SSC intermedio como los monocitos y con un SSC alto y heterogéneo como los granulocitos.

El haz de luz también puede activar los fluorocromos unidos a anticuerpos específicos que reconocen diversas estructuras en la membrana celular (receptores y moléculas de la membrana), citoplasma (proteínas intracitoplásmicas) y nucleares (ADN y ARN). Estos son recogidos por distintos detectores que convierten los hallazgos en señales electrónicas, las cuales, posteriormente, son digitalizadas para ser observadas en la pantalla de un computador y poder así medir varios parámetros en una misma célula (Fig. N° 1).

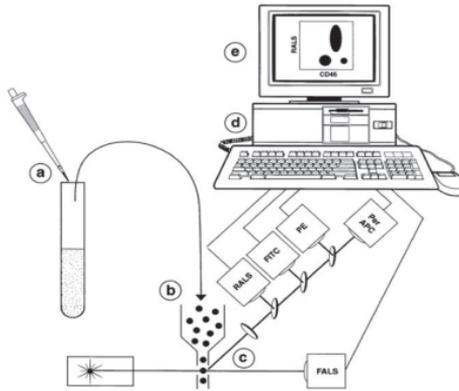


FIGURA N° 1. Las células previamente incubadas durante 30 minutos, con anticuerpos monoclonales fluoresceinados específicos para proteínas y receptores (a), son absorbidos por el puerto de inyección de un citómetro de flujo, pasando a una celda en donde son alineadas por la acción de un sistema hidráulico (b); luego, pasan a través del haz del rayo láser, donde se produce la dispersión de la luz (forward scatter y side scatter) y la excitación de fluorocromos que emiten fluorescencia a diferentes longitudes de onda (c). Estos datos son transformados en señales electrónicas (d) y visibles en la pantalla del computador (tomado de: Riley R et al. Hematol Oncol Clin N Am. 2002; 16:245-299)

Las células hematológicas normales (linfocitos, monocitos, granulocitos, plaquetas y glóbulos rojos) pueden ser reconocidas por la expresión en su membrana de antígenos denominados *grupos de diferenciación* o CD (por sus siglas en inglés *Clusters of Differentiation*) mediante el uso de anticuerpos monoclonales acoplados a fluorocromos. Incluso se pueden identificar proteínas intracitoplásmicas o nucleares que son expresadas en una población celular específica o durante un estadio particular en su diferenciación. Así, las moléculas CD19, CD20 y CD79a intracitoplásmica son propias de los

linfocitos B; TCR, CD3, CD2, CD7 se usa para identificar linfocitos T; CD13, CD33 y CD14 permiten reconocer las células mieloides y monocíticas (Tabla N° 1). En la figura N° 2 se muestra un ejemplo para la identificación de las células en sangre periférica. El CD34 es expresado en la célula progenitora hematopoyética de la médula ósea; el CD10 y la inmunoglobulina intracitoplásmica permiten reconocer a los linfocitos pre-B. La alta expresión de mieloperoxidasa (MPO) es propia del promielocito.

TABLA N° 1. ANTÍGENOS CD ESPECÍFICOS DE LINAJE

Antígenos de linaje	Células
CD1/CD2/CD7/CD3	Linfocitos T
CD3/CD4	Linfocitos T ayudadores
CD3/CD8	Linfocitos T citotóxicos
CD14	Monocitos
CD13/CD16/MPO	Granulocitos
CD16/CD56/CD57	Células NK
CD19/CD20/CD79	Linfocitos B
CD45	Leucocitos
CD41/CD61/CD62	Plaquetas
Hb, CD235a	Eritrocitos

MPO: Mieloperoxidasa, Hb: Hemoglobina

Otra de las aplicaciones de importancia de la citometría de flujo es la cuantificación de los linfocitos TCD4+, T CD8+ y la relación CD4/CD8, útiles para el seguimiento de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la determinación de HLA-B27 para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante y el estudio de las alteraciones del ADN en el cáncer de próstata, colon y leucemias (hiperploidía e hipoploidía).

Al identificar los *grupos de diferenciación* por la citometría de flujo que expresan las neoplasias hematológicas se establece el inmunofenotipo de las leucemias y se clasifican en: leucemia linfocítica aguda de células B (LLA-B), leucemia linfocítica aguda de células T (LLA-T), leucemias de células NK, leucemia mieloide aguda (LMA), eritroleucemia, leucemia megacarioblástica y leucemia de células dendríticas. Usando también el mismo principio se identifican los linfomas no Hodgkin (LNH) en: linfomas de células B (LNH-B) y en linfomas de células T, y dentro de cada uno de ellos

existen subdivisiones como, por ej., LNH-B de células del manto, LNH-T CD4+, LNH-T CD8+, LNH-B de células grandes y difuso.

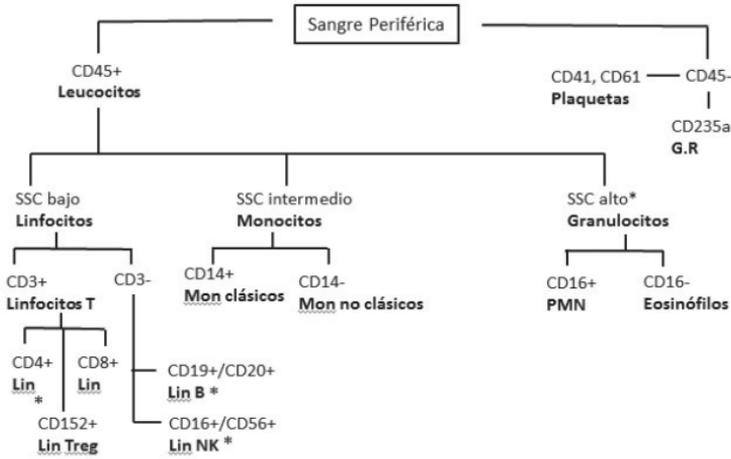


FIGURA N° 2. Flujograma para identificar diferentes poblaciones y subpoblaciones en la sangre periférica mediante el uso de la citometría de flujo aplicando parámetros físicos (Side scatter) y CD. GR: glóbulos rojos; Lin Th: linfocitos T ayudadores; Lin Tc: linfocitos T citotóxicos; Lin Treg: linfocitos T reguladores; Mon: monocitos; Lin NK: linfocitos NK; Lin B: linfocitos B; PMN: poli-morfonucleares; \* otras subpoblaciones pueden ser identificadas

## Estudio del fenotipo de las leucemias agudas

Las leucemias son un grupo heterogéneo de patologías resultantes de una proliferación descontrolada de uno o más tipos celulares hematopoyéticos, tanto en la médula ósea como en la sangre periférica. Como consecuencia de esta proliferación existe una disminución del tejido hematopoyético normal en la médula ósea y su posterior invasión a la sangre periférica y otros órganos. Es la enfermedad oncológica de mayor frecuencia en pacientes menores de 15 años de edad.

En el mundo, la incidencia de las leucemias agudas es de 4/100.000 habitantes casos al año; cuyo 80% corresponde a la población pediátrica y suelen ser de linaje linfoide; por el contrario, en

los adultos jóvenes y mayores de 60 años de edad, la incidencia de leucemia mieloide aguda (LMA) es de 10/100.000 casos por año.

El inmunofenotipo por citometría de flujo representa una herramienta indispensable para el diagnóstico, clasificación y monitorización de las neoplasias hematológicas, en especial de las leucemias agudas. La leucemia linfóide aguda de células B se define inmunológicamente por la expresión de al menos, dos de los marcadores específicos y más tempranos de linaje B: CD19, CD22 citoplasmático o de superficie o CD79a citoplasmático. La LLA-B mimetiza en cierta medida el arresto de los estadios de maduración de la célula B (Pro-B, Pre-B y B madura); aunado a esto suelen presentar marcadores de otro linaje (linfóide T o mieloide), fenómeno conocido como “ectopia o aberrancia antigénica”. Esta última característica es de ayuda en la identificación de la célula maligna y en la determinación de la enfermedad mínima residual. El cuadro N° 2 muestra los criterios utilizados para identificar los subtipos de LLA-B por citometría de flujo.

CUADRO N° 2. Subtipos inmunológicos de leucemia linfóide aguda de células B

Subtipos	Marcadores inmunológicos
LLA-Pro B	CD79a+ IC o CD22+ /o CD19+
LLA-B común	CD79a+ IC o CD22+ o CD19+, CD10
LLA-Pre B	CD79a+ IC o CD22+ o CD19+, cadena $\mu$ IC
LLA-B madura	CD79a+ IC o CD22+ o CD19+, IgS+

LLA: leucemia linfóide aguda; IC: intracitoplasmático; IgS: inmunoglobulina de superficie

La expresión de CD34 en esta leucemia no es útil para la asignación de linaje ni para su clasificación, sino más bien para estimar el pronóstico. Así se establece que la expresión de CD34 en la LLA-B en niños se relaciona con buen pronóstico, mientras que en los adultos, su expresión se asocia a mal pronóstico. La expresión de los antígenos aberrantes CD13 y CD33 es común en la LLA-B.

La LLA-T se identifica por la expresión de CD7 en la superficie y CD3 intracitoplasmático (60% de los casos son intracitoplasmático y el 40% de los casos muestra CD3 en la superficie). Además de estos marcadores, el 90% de esta leucemia expresa CD2, CD5 y TdT, creándose una clasificación (subtipos) para su diagnóstico en: Pro-T, Pre-T, T cortical y T madura (Cuadro N° 3).

CUADRO N° 3. Subtipos inmunológicos de leucemia linfoide aguda de células T

Subtipos	Marcadores inmunológicos
LLA-Pro T	CD7+, CD3+ IC, tdt nuclear +
LLA-Pre T	CD2+ o CD5+, CD3+ IC, DN
LLA-T cortical	CD3+, CD2+, CD7+, Cd1a+, CD4+, CD8+
LLA-T madura	CD3 de membrana+, CD1a-, SP

IC: intracitoplasmático; TdT: transferasa deoxinucleotidil terminal; DN: Doble negativa (CD4-/CD8-); SP: Unipositiva (CD4+ o CD8+, pero no ambos)

En este tipo de leucemia, las aberrancias más comunes son la expresión de CD10, CD21 y CD56.

El grupo de la leucemia mieloide aguda (LMA) es muy heterogénea debido a que pueden afectarse distintas líneas celulares (mielocito, monocito, trombocito) y en múltiples estadios de maduración, por cuya razón, el grupo Franco-Británico-Americano (FAB) desarrolló un sistema de clasificación para simplificar y entender un tema tan complejo como las LMA (clasificación FAB, que va desde M0 a M7). El término LMA se usa a menudo para designar a las leucemias no linfoides, las cuales comprenden la mielocítica (M0, M1, M2 y M3), la monocítica (M4 y M5), la eritroide (M6) y la megacariocítica (M7). Las células leucémicas en todos los subtipos mielocítica y monocítica (M0 a M5) expresan distintas combinaciones de CD13, CD33, CD65, CD117 y MPO (Cuadro N° 3). Los marcadores CD aberrantes de mayor frecuencia en este tipo de leucemia son: CD2, CD7, CD19 y CD56.

La eritroleucemia aguda (M6) se identifica por la alta expresión de CD235a, CD36, CD71 y hemoglobina (Hb) IC; esta última es más probable hallarla cuando el proceso leucemógeno ocurre en los estadios finales de la maduración del precursor eritroide. La leucemia megacarioblástica (M7) expresa CD41a y CD61; en algunos casos de LMA-M7 también puede expresarse CD42b y CD62, así como las ectopias antigénicas CD4 y CD33. Otras aberrancias menos frecuentes incluyen a CD34, CD36 y HLA-DR (Cuadro N° 4).

CUADRO N° 4. Subtipos inmunológicos de LA leucemia mieloide aguda

Subtipos	Marcadores inmunológicos
LMA-M0 (Mínimamente diferenciada)	MPO-, CD13+, CD33+, CD117+, HLA-DR+
LMA-M1 (Sin maduración)	MPO+ (<10%), CD13+, CD33+, CD117+, HLA-DR+
LMA-M2 (Con maduración)	MPO+ (>10%), CD13+, CD33+, HLA-DR+, CD15+
LMA-M3 (Promielocítica)	CD33+, MPO+++, HLA-DR-
LMA-M4 (Mielomonocítica)	MPO+, CD13+, CD33+, CD64+, CD14+, CD15+, CD11b+
LMA-M5 (Monocítica)	CD33+, HLA-DR+, CD64+, CD14+, CD4+, CD11b+
LMA-M6 (Eritroleucemia)	CD36+, CD105+, CD71+, CD235a+
LMA-M7 (Megacarioblástica)	CD41a+, CD61+, CD42b+

LMA: Leucemia mieloide aguda; MPO: Mieloperoxidasa

En algunos casos, el inmunofenotipo de la leucemia aguda no puede ser clasificado usando los criterios arriba mencionados; para estos casos, la OMS creó en el año 2008 el término *leuce-mias agudas de linaje mixto* (LALM), en cuyo grupo se incluyen las siguientes:

*Leucemia aguda bifenotípica.* Es aquella que expresa antígenos de diferenciación de la línea linfóide y mieloide en la misma célula

*Leucemia aguda bilineada.* Cursa con la presencia de dos poblaciones leucémicas fenotípicamente distintas

*Cambio de linaje.* Se refiere a los casos de leucemias agudas de linaje mixto que cambian, por ej., de bifenotípica a bilineada en el tiempo o, en caso de recidiva, modifican su patrón con respecto al inicio de la enfermedad

*Leucemia trilineada.* Es una neoplasia rara en la cual los tres linajes (mieloide, célula B y célula T) están involucrados.

Las leucemias agudas de linaje mixto representan solo del 3% al 5% del total de las leucemias y en estos casos el diagnóstico se hace fundamentalmente con la determinación del inmunofenotipo por citometría de flujo, ya que de esta técnica depende tanto la demostración de la coexpresión de los antígenos específicos de linaje en la misma célula, por ej., CD3 IC y MPO en el mismo clon leucémico, como la identificación de dos líneas leucémicas separadas; por ej., linfoide T y mieloide; linfoide B y mieloide.

### Análisis inmunofenotípico de los síndromes linfoproliferativos crónicos

Los síndromes linfoproliferativos crónicos incluyen un grupo de neoplasias que se originan en el tejido linfoide (médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e intestino) y presentan características que le son propias desde el punto de vista clínico, morfológico, inmunológico y genético. Estas neoplasias son proliferaciones de linfocitos maduros, con un inmunofenotipo análogo a las células linfoides maduras normales (células B, T o NK).

La identificación de las poblaciones linfoides por citometría de flujo se basa en tres marcadores, a saber: CD19 para los linfocitos B, CD3 para los linfocitos T y CD56 para las células NK clásicas (Fig. N° 2). A partir de este panel se puede identificar el linaje de la célula maligna. La identificación de otras moléculas (de superficie, citoplasmática o nucleares) permite establecer el subtipo del linfoma. En este capítulo se resumen los criterios para la clasificación inmunofenotípica de los linfomas no-Hodgkin y solo se señala que los linfomas de Hodgkin se caracterizan por la expresión de CD15 (85% de los casos), CD30 (en casi todos los casos) y CD20 (50%) en la superficie de la célula de Reed-Sternberg. Sin embargo, no existen criterios inmunofenotípicos para la clasificación del linfoma de Hodgkin.

Los linfomas no Hodgkin pueden identificarse mediante alguno de los siguientes criterios:

1. Restricción de la expresión de las cadenas livianas, de las inmunoglobulinas en el linfocito B, es decir, la existencia de monoclonalidad kappa ( $\kappa$ ) o lambda ( $\lambda$ ) en la muestra analizada (Fig. 3C). Esto es válido para los linfomas no Hodgkin de células B.
2. Expresión de neoantígenos en ciertos linfomas de células B, donde la expresión de CD25 es útil para identificar el clon maligno
3. Expresión de CD11c en los linfocitos B neoplásicos
4. Pérdida anormal de marcadores de superficie. Algunos linfomas de células B pueden ser CD20 negativo e inmunoglobulina de superficie positiva. Esto constituye una aberrancia, ya que los linfocitos B maduros normales son siempre positivos para ambos marcadores. En el caso de los linfomas no Hodgkin de células T, el clon maligno pierde la expresión de CD7, CD2 o CD5. Así, en el estudio del inmunofenotipo se encuentran células anómalas de tipo CD3+/CD7-, CD3+/CD2- o CD3+/CD5-. Otra alteración menos frecuente es la ausencia del marcador CD3 (por ej., CD3-/CD7+).
5. Coexpresión anómala de marcadores de superficie. Es un criterio fundamental para la identificación de los linfomas no Hodgkin de células T. La coexpresión en una misma célula T de CD4 y CD8 (doble positivo) superior al 5% debe considerarse una linfoproliferación neoplásica (Fig. N° 3B). También un exceso de células T que no expresan ni CD4 ni CD8 (doble negativas) obliga a descartar un linfomas no Hodgkin de células T. Para el caso de los LNH-B, una alta coexpresión de CD19 y CD5, CD19 y CD10 indica la presencia de este tipo de neoplasia linfoide (Fig. N° 3A).
6. Exceso de un solo tipo de población celular. Esto es característico de los LNH-T; por ej., el exceso de una población de células T CD8+ o de una población de células T CD4+, puede indicar un linfoma T periférico (Fig. N° 3). Existen diferentes algoritmos para clasificar los subtipos de LNH de células B y células T

En los LNH, la citometría de flujo también es usada para la determinación de marcadores pronósticos como el caso de ZAP-70; su presencia es de mal pronóstico en los LNH-B. La medición del ciclo celular y, principalmente, la fase de síntesis (S) y la fase de

mitosis (M), son propios de los linfomas con alto grado de malignidad. Otro elemento importante determinado por la citometría de flujo es la positividad para la glicoproteína P, que se encuentra expresada en las neoplasias hematológicas con resistencia a múltiples drogas antineoplásicas.

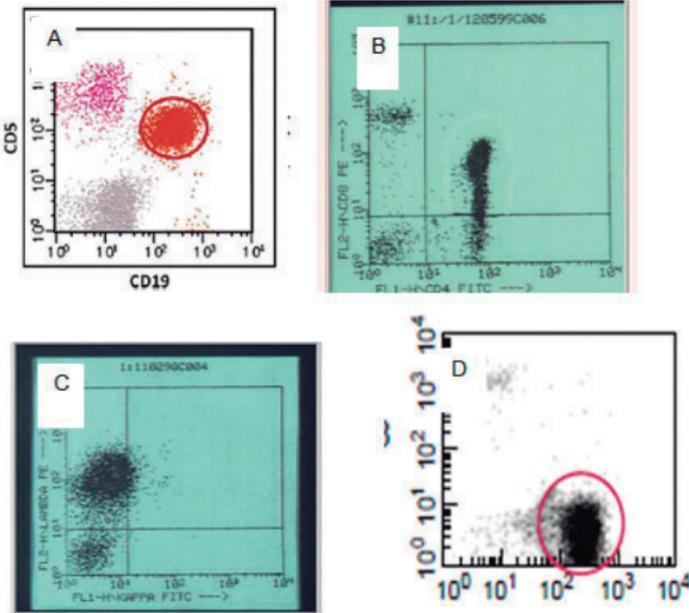


FIGURA N° 3. Distintas anomalías fenotípicas de linfomas no-Hodgkin (en círculos). A. Aumento de la población CD19+/CD5+ (mayor al 20%). B. Coexpresión anómala de CD4 y CD8 en una misma célula T (doble positiva mayor al 5% fuera del timo). C. Restricción de la expresión de las cadenas livianas en la célula B; en este caso hay monoclonalidad Kappa. D. Exceso de un solo tipo de población celular, aparece un predominio de células T CD4 positivas

### Determinación de la enfermedad mínima residual en las neoplasias hematológicas

La respuesta precoz en el tratamiento de algunas neoplasias (leucemias y mieloma múltiple) representa uno de los factores pronósticos más importantes del éxito terapéutico. El término de remisión completa, hasta los años 90, era definido como el restablecimiento de la hematopoyesis normal observada bajo el microscopio de luz.

Sin embargo, un porcentaje de pacientes en esta categoría mostraba recaídas de la enfermedad, lo que significa que algunas células malignas resistieron al tratamiento y permanecieron en pequeñas cantidades, lo que daba a la microscopía de luz una baja sensibilidad con alta tasa de falsos negativos. Este hecho generó la búsqueda y el desarrollo de técnicas de evaluación de la enfermedad mínima residual con mayor sensibilidad; de manera que la citometría de flujo y la biología molecular aportaron grandes avances.

Se entiende por enfermedad mínima residual positiva un número de clon leucémico mayor de 0,01% cuando se analiza un millón de células en la MO después del tratamiento. La citometría de flujo ofrece una determinación fácil y rápida de la enfermedad mínima residual con una sensibilidad hasta 100 veces mayor que el método morfológico, y es capaz de detectar una célula maligna en 10.000 células normales de la MO. Su estrategia se basa en encontrar las células aberrantes leucémicas denominadas “fenotipos asociados a leucemia” (LAIPS, en inglés), que se distinguen de su contraparte normal y pueden ser identificados por la citometría de flujo.

Se estima que el 95% de las leucemias linfoides agudas y el 80% de las mieloides agudas muestran entre uno y dos rasgos fenotípicos aberrantes valorables que permiten la identificación de la célula maligna en la MO tratada o regenerativa. Sin embargo, aún no existe un acuerdo internacional sobre la aplicación de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo, sobre todo en las leucemias mieloides agudas. A pesar de estos inconvenientes, este tipo de análisis tiene un alto valor predictivo, independientemente de cualquier otra variable clínica o biológica, funcionando como un indicador para el cambio de terapia o evitar el uso de terapias agresivas innecesarias en el paciente.

### Estudio de los síndromes mielodisplásicos por citometría de flujo

El Grupo Rioplatense para el Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos define esta entidad como un grupo heterogéneo de neoplasias mieloides caracterizadas por una diferenciación y maduración anormal de las células mieloides, falla de la MO e inestabilidad genética, factores que aumentan el riesgo de transformación a una leucemia mieloide aguda. La displasia y hematopoyesis

ineficaz desemboca casi siempre en hiper celularidad de la MO y citopenias periféricas (anemia o leucopenia).

La citometría de flujo fue aceptada en el año 2006 como un estudio “recomendado”, pero no obligatorio, para el análisis de las poblaciones celulares de la MO en las series mielomonocítica y eritroide, así como en los progenitores hematopoyéticos CD34+ para detectar cambios fenotípicos en los patrones de maduración y diferenciación que permitan establecer la existencia de un proceso mielóide clonal compatible con síndromes mielodisplásicos. Los criterios diagnósticos establecidos son diversos y heterogéneos, deben ser estudiados en muestras de MO y están dados por las siguientes características:

1. Reducción de la dispersión de la luz en ángulo (*side scatter*) en los granulocitos, lo cual se expresa en una hipogranularidad de estos
2. Reducción en la expresión de CD16, CD13 y CD11b en los granulocitos
3. Expresión anómala o aberrante de CD56, CD5, CD7 y CD64 en la serie granulocítica. Puede haber ausencia de CD10 en esta población
4. Reducción en la expresión de CD71 en los eritroblastos
5. Incremento de la ferritina en los eritroblastos
6. Disminución del número/ausencia de precursores linfóide B CD34+
7. Disminución de la expresión de CD38 en los mieloblastos

Estos hallazgos fenotípicos deben ser interpretados según el contexto clínico del paciente y los estudios hematológicos necesarios para establecer el diagnóstico de síndrome mielodisplásico (frotis de sangre periférica, aspirado y biopsia de MO, análisis citogenético y estudio de las mutaciones en genes candidatos).

### Diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna por citometría de flujo

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una patología clonal adquirida, crónica y no maligna del progenitor hematopoyético. Se

caracteriza por una mutación somática en el gen que codifica la subunidad A de la enzima *fosfatidil inositol N-acetil glucosamil transferasa* (PIG-A) ubicada en el cromosoma X. Esta enzima es necesaria para la síntesis de *glucosil-fosfatidil-inositol*, un glucolípido de la membrana celular que permite la fijación o anclaje de varias proteínas en la superficie de las células sanguíneas, entre ellas algunas fundamentales para el control de la actividad del complemento, por ej., CD56 y CD16, que participan en la fagocitosis. Esto conduce a la hemólisis intravascular y lesiones en diferentes órganos; anemia y trombosis son las principales formas de presentación clínica.

La citometría de flujo permite detectar las poblaciones celulares (granulocitos, monocitos y eritrocitos) deficientes de proteínas de anclaje y es una prueba obligatoria para el diagnóstico de esta patología. Debido a que el defecto puede ser total o parcial y no estar presente en todas las líneas celulares, se deben estudiar las tres poblaciones ya mencionadas previamente. La ausencia o el déficit de al menos dos proteínas de anclaje en dos poblaciones diferentes confirman el diagnóstico de la enfermedad. En el cuadro N° 5 se muestran las proteínas de membrana (CD) a detectar por citometría de flujo.

CUADRO N° 5. Proteínas de membrana asociadas a la glucosil-fosfatidil-inositol. Recomendadas para el diagnóstico de HPN

Tipo de muestra	Poblaciones celulares	Marcadores (CD)	En HPN* se observa
Sangre Periférica	Eritrocitos	CD59	Déficit o ausente 0
	Granulocitos	FLAER**/ CD24	Déficit o ausente 0
	Monocitos	FLAER/ CD14	Déficit o ausente 0

\*HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

\*\*FLAER (del inglés fluorescein labeled aerolysin). Es un derivado fluorescente de la toxina bacteriana de *Aeromonas hydrophila* que se une directamente a la molécula glucosil-fosfatidil-inositol y, aunque se limita únicamente a leucocitos (no a eritrocitos ni plaquetas), incrementa la sensibilidad y eficiencia en el reconocimiento de las poblaciones celulares defectuosas

## Otros estudios de interés en hematología

La citometría de flujo puede ser utilizada en la identificación, cuantificación y caracterización de los anticuerpos dirigidos contra las plaquetas en el recuento de células CD34+ de donantes para trasplante de progenitor hematopoyético (TPH) y en la hemorragia fetomaterna por incompatibilidad de Rh. En el primer caso, la determinación de anticuerpos antiplaquetarios brinda información útil en el diagnóstico de disfunciones relativamente comunes como la trombocitopenia de origen autoinmune. Por la citometría de flujo se pueden cuantificar los autoanticuerpos unidos a las plaquetas, así como aquellos presentes en el suero, con alta sensibilidad. La enumeración de células CD34 positivas es un examen obligatorio para estimar la concentración necesaria de células progenitoras que garanticen el éxito del trasplante. Finalmente, con el uso de anticuerpos anti-HbF (anti-hemoglobina fetal) o anti-D fluoresceinados se puede cuantificar la hemorragia fetomaterna.

## REFERENCIAS

- AGRIELLO E, BARCALA V, BERGNA M, CISMONDI V, ENSINCK A, ESCALADA A, FIORENZA G, GIORDANO H *et al.* Utilidad del estudio de citometría de flujo en el diagnóstico de síndromes mielodisplásicos. Recomendaciones generales del grupo Rioplatense de citometría de flujo. *Hematológica*. 2010; 14: 114-121.
- BAUER K, DUQUE R, SHANHEY T. *Clinical flow cytometry: Principle and application*. Baltimore: Williams Wilkins; 1993.
- BOROWITZ M, CRAIG F, DIGIUSEPPE J, ILLINGWORTH A, ROSSE W, SUTHERLAND D, WITWER C, RICHARDS S. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry part B*. 2010; 78B: 211-230.
- CAMPANA D, BEHM F. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods*. 2000; 243: 59-75.
- Citometría de Flujo. Universidad Javeriana de Colombia. <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/>

neurobioquimica/libros/celular/citometria.htm.  
Consultado el 01-12-2015.

- DELLA PORTA M, LANZA F, DEL VECCHIO L. Flow cytometry immunophenotyping for the evaluation of bone marrow dysplasia. *Cytometry Part B*. 2011; 80B: 201-211.
- Grupo de interés en HPN de la Sociedad Venezolana de Hematología. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Guía Venezolana de HPN. Editado por SVH. 2015. Disponible en: [http://www.svh-web.org.ve/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&gid=77&Itemid=18](http://www.svh-web.org.ve/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=77&Itemid=18) consultado en noviembre; 2015.
- JUÁREZ-VELÁZQUEZ R, PÉREZ-VERA, P. Citometría de flujo en la evaluación de enfermedad mínima residual en leucemia linfoblástica aguda. *Acta Pediatr Mex*. 2012; 33: 198-206.
- LANDOLFI C. Primer consenso venezolano sobre leucemia aguda de la infancia y adolescencia. Editado por: Sociedad Venezolana de Hematología; 2013. pp. 41-61.
- MONTEIRO M, MARTÍNEZ M, O'CONNOR J. La citometría de flujo en el análisis funcional de las plaquetas. II Aplicaciones clínicas. *Rev Diagn Biol*. 2002; 51:87-99.
- ORTUÑO FJ, ORFAO A. Aplicación de la citometría de flujo al diagnóstico y seguimiento inmunofenotípico de las leucemias agudas. *Med Clin*. 2002; 118: 423-436.
- RILEY R, MASSEY D, JACKSON-COOK C, IDOWU M, ROMAGNOLI G. Immunophenotypic analysis of acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2002; 16: 245-299.
- SUN, TSIEH. Flow cytometry and immunohistochemistry for hematologic neoplasm. 1<sup>st</sup> ed. Denver, Lippincott Williams Wilki; 2008.

## TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (CT-PET) EN HEMATOLOGÍA

*Gustavo Enrique Rojas Zepa*  
*Gustavo Enrique Rojas Sánchez*

La CT-PET se desarrolló como una herramienta de investigación en neurociencias hace cuatro décadas; sin embargo, en los últimos quince años se ha utilizado en Oncología, Medicina Interna, Neuropsiquiatría y Cardiología. La PET es una técnica no invasiva de gran relevancia en medicina nuclear que permite, previa administración de radiopartículas marcadas, una acertada localización espacial de imágenes con un incremento de la actividad metabólica de los tejidos sanos y enfermos, lo cual facilita el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer. El ciclotrón es el aparato que produce los radioisótopos emisores de positrones y es el flúor (F) el más usado por su período de semidesintegración en 110 minutos.

Una cámara CT-PET es un sistema integrado que contiene un equipo de tomografía computarizada (TC) y un equipo PET es capaz de obtener ambas exploraciones sin necesidad de movilizar el paciente de la camilla. La TC es una técnica que usa el haz de rayos X para generar imágenes anatómicas; la información morfológica se utiliza para localizar la extensión de los procesos oncológicos. La PET es una técnica de medicina nuclear que, mediante un trazador radiactivo análogo de la glucosa, permite obtener información metabólica tisular. La CT-PET constituye la técnica de mayor notoriedad en medicina nuclear, ya que logra una adecuada localización espacial de imágenes con incremento de la actividad metabólica del tejido enfermo, previa administración de radiopartículas marcadas.

El ciclotrón es un acelerador de partículas circular que, mediante la aplicación combinada de un campo eléctrico oscilante y otro magnético, logra acelerar los iones y los hace girar en órbitas de radio y energía crecientes capaces de acelerar protones y deuterones hasta 18 y 9 MeV respectivamente. Este acelerador cuenta con la

posibilidad de que el haz acelerado de protones o deuterones se extraiga en cualquiera de las ocho ventanas de salidas posibles, donde se introducen los materiales precursores disponibles como el flúor 18, carbono 11, nitrógeno 13 u oxígeno 15. Un radiofármaco es una sustancia que contiene átomos radiactivos en su estructura química y, por su estructura farmacéutica, la cantidad y calidad de radiación emitida es inocua para su administración en seres humanos con fines diagnósticos y terapéuticos de enfermedades.

En el laboratorio de radioquímica se lleva a cabo la síntesis y marcaje de la  $^{18}\text{F}$ -2-deoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ FDG), que es un análogo de la glucosa. Su nombre completo es 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (fluorodesoxiglucosa FDG), pero a diferencia de ella tiene unido en el carbono 2 una molécula de flúor en lugar de un hidroxilo. El  $^{18}\text{F}$  es un radioisótopo que emite positrones, por eso el método que lo detecta se llama tomografía por emisión de positrones (Fig. N° 1).

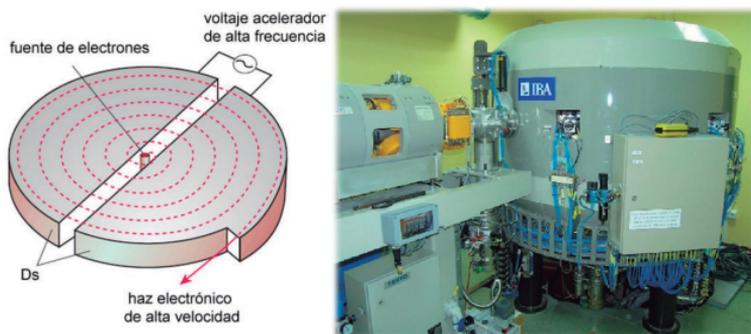


FIGURA N° 1. Esquema del ciclotrón

La  $^{18}\text{F}$ FDG sigue la vía metabólica de la glucosa e ingresa en la célula a través de una proteína transportadora de membrana llamada “GLUT”, la cual se sobreexpresa en las células neoplásicas debido a la mayor demanda energética de ellas (teoría de la glucólisis exagerada tumoral de Warburg). En el citoplasma, la  $^{18}\text{F}$ -FDG es fosforilada por una *hexoquinasa* a  $^{18}\text{F}$ -FDG 6P (fosfato). Para continuar la vía de la glucólisis hacia fructuosa 6P, la *glucosa 6 fosfato isomerasa* debería actuar sobre la  $^{18}\text{F}$ -FDG 6P, hecho que no ocurre por la ausencia del hidroxilo de reconocimiento en el carbono 2 (reemplazado por una molécula de  $^{18}\text{F}$ ), por tanto, esta enzima no es reconocida y el  $^{18}\text{F}$ -FDG 6P queda retenido en el citoplasma. A su vez, el  $^{18}\text{F}$ -FDG 6P, para salir de la célula debe ser desfosforilado

por la *glucosa 6 fosfatasa*, pero por hallarse esta enzima disminuida en las células neoplásicas aumenta la cantidad de  $^{18}\text{F}$ -FDG 6P retenido, mecanismo denominado “atrapamiento metabólico”, que es máximo entre los 60 y 120 minutos posteriores a la inyección del  $^{18}\text{F}$ -FDG y ese es el momento en que se obtienen las imágenes (Fig. N° 2).

La cantidad de  $^{18}\text{F}$ -FDG 6P “almacenado” dentro de la célula tumoral refleja su agresividad, siendo proporcional al grado de malignidad, al índice de proliferación y a la densidad celular, e inversamente proporcional al grado de diferenciación. Existe un tamaño mínimo tumoral de detección por la PET. En la actualidad, el límite de resolución está entre 5-8 mm, dependiendo de las características intrínsecas del equipo y de la neoplasia; por ej., un tumor supracentimétrico que por su tamaño debería ser detectado, puede no manifestarse hipercaptante en la PET si su contenido es escaso en células neoplásicas o es ocupado por necrosis, fibrosis, sangrado o mucina.

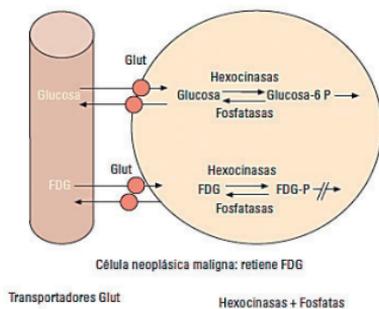


FIGURA N° 2. Cinética celular de la  $^{18}\text{F}$ -2-deoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ FDG)

**Distribución.** La  $^{18}\text{F}$ -FDG entra en todas las células que metabolizan glucosa pero no es un indicador específico de malignidad. Normalmente se concentra con mayor avidez en el cerebro y el corazón. Su vía de eliminación es la urinaria, por lo que el sistema excretor renal y la vejiga son observados en dicho estudio. En menor intensidad se concentra en el hígado, músculos, tejido linfático (orofaríngeo), bazo, aparato digestivo y médula ósea. La ovulación y la menstruación generan un aumento en la captación tanto del ovario como del útero. En los niños es mayor la captación en el cartílago y la médula ósea en comparación con los adultos. También captan la  $^{18}\text{F}$ -FDG los procesos infecciosos como neumonías, tuberculosis,

micosis, abscesos y tejidos inflamatorios (sarcoidosis, asbestosis, granulomatosis y cicatrizaciones); de manera que todas estas patologías ofrecen falsos positivos que disminuyen la especificidad del estudio. La captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG por la neoplasia es menor en las siguientes condiciones: cuando se halla mal perfundida, con bajo grado de malignidad, con escasa celularidad, con histopatología diferenciada y de contenido quístico o hemorrágico. La hiperglicemia disminuye su captación, ya que existe una mayor oferta de glucosa a la célula. La administración de insulina previa a la inyección del radiotrazador favorece el ingreso de este al hígado y los músculos, lo cual disminuye la oferta a la célula tumoral. Similar mecanismo se produce cuando el paciente lleva a cabo una intensa actividad física previa a la administración del radiotrazador. Todo lo anterior es causa de falsos negativos que hacen disminuir su sensibilidad.

La valoración del metabolismo de la  $^{18}\text{F}$ FDG en las imágenes PET se puede hacer con 4 niveles de depuración: análisis visual, análisis semicuantitativo, medida indirecta de la tasa metabólica de glucosa y medida directa de esta última. Los criterios internacionales para la evaluación de la respuesta han incluido la valoración cualitativa y cuantitativa del PET  $^{18}\text{F}$ FDG mediante el análisis visual (criterios de Juweid) y las medidas del valor estandarizado de captación (SUV, *standardized uptake value*) respectivamente. En abril de 2009, un grupo internacional de trabajo entre hematólogos y médicos especialistas en medicina nuclear (Deauville, Francia) hizo la determinaron *cualitativa* (captación residual) del  $^{18}\text{F}$ FDG para evaluación visual y las agruparon en 5 categorías, a saber:

SCORE	RESULTADO CT/PET
1	Sin captación
2	Captación < mediastino
3	Captación >mediastino<hígado
4	Captación > hígado
5*	Captación > hígado o nueva enfermedad

\*Score 5 puede aplicarse 2 -3 veces más que el SUV máximo hepático

La evaluación *cuantitativa* se lleva a cabo mediante la cuantificación del SUV máximo. Su medición repetida en una lesión puede variar estadísticamente hasta un 8-14%, y diferencias mayores del

25% son consideradas representativas de un cambio en el metabolismo tumoral.

El nivel de corte más utilizado para discriminar lesiones benignas y malignas extracerebrales se define entre los valores de 2.5 a 3.0 en tejidos blandos y de 2.0 a 2.5 en el esqueleto. La intensidad de captación de  $^{18}\text{F}$ FDG se ha propuesto como un índice de proliferación celular relacionado con cambios genéticos e histológicos. La captación de  $^{18}\text{F}$ FDG no es específica de los tejidos tumorales, pues tejidos normales (cerebro) y otros tejidos patológicos no tumorales pueden captar la  $^{18}\text{F}$ FDG incluso con mayor avidez. Eso no constituye un obstáculo, ya que es necesario conocer la posible existencia de falsos positivos como procesos inflamatorios, por lo cual la PET no está recomendada en el seguimiento de estas enfermedades. La técnica PET está disponible actualmente como una valiosa herramienta diagnóstica (cuerpo completo) para el estudio de los linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) y el mieloma múltiple, los cuales manifiestan una marcada captación de  $^{18}\text{F}$ FDG; además, existe una estrecha relación entre el grado de captación del trazador y la actividad proliferativa de la neoplasia.

**OTROS RADIOFÁRMACOS.** En los últimos años se han introducido nuevos radiofármacos que complementan la información obtenida con el FDG para proveer a los oncólogos clínicos información más precisa en cuanto a la caracterización de las neoplasias, información que coadyuve en la decisión de una mejor terapéutica y seguimiento de pacientes oncológicos. La vida media radiactiva de estos radioisótopos es corta, lo que obliga a sintetizarlos en el propio servicio de medicina nuclear donde está ubicado el CT-PET. A continuación se describen algunos radiofármacos que han tenido mayor impacto.

RADIOFÁRMACO	APLICACIÓN COMÚN
fluoruro de sodio	Estudios óseos, tumores primarios, metástasis y lesiones benignas
fluorotimidina	Estudios de proliferación celular, respuesta temprana a la terapia
fluoromisonidazol	Hipoxia tumoral
fluoroestradiol	Cáncer de mama, densidad de receptores de estrógenos
fluorodopamina	Tumores de origen neuroendocrino

**Preparación del paciente para hacerle un PET.** El paciente debe someterse a un ayuno de 6 horas, reposo previo de 45 a 60 minutos, hidratación adecuada con líquidos no azucarados, determinación de sus niveles séricos de iglicemia, administración de un relajante muscular (vía oral o endovenosa), el radiofármaco EV y el medio de contraste VO o EV.

**Indicaciones de la PET.** Diferenciar lesiones benignas y malignas, metástasis, búsqueda de tumores primarios desconocidos, síndromes paraneoplásicos, estadificación de enfermedades oncológicas conocidas y monitorización de la terapia oncológica.

**Limitaciones de la CT-PET.** La escasa definición anatómica del estudio secundario a su baja resolución impide precisar la ubicación topográfica exacta de las tumoraciones. La interpretación de las imágenes de la PET puede verse afectada por el enmascaramiento de las lesiones debido a la actividad fisiológica normal, aunque en menor grado que la gammagrafía con galio. También ocurren falsos positivos y falsos negativos que pueden interferir en una correcta interpretación de una PET, tales como:

1. Lesiones con tamaño menor a la resolución de la PET (5-10 mm)
2. Poco tiempo transcurrido entre la inyección del  $^{18}\text{F}$ FDG y el Scandeler
3. La captación fisiológica en cerebro, corazón, grasa y aparato digestivo pueden obscurecer un tumor subyacente
4. La hiperglicemia (valores  $>$  de 250  $\text{mg}^0\%$ ) puede disminuir la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG por el tumor
5. Hiperplasia tímica reactiva postratamiento quimioterápico
6. Debido a la intensa captación del FDG por el SNC, su compromiso requiere una evaluación adicional con RM.

**Linfoma y PET.** La gran mayoría de los linfomas presenta avidez por el  $^{18}\text{F}$ -FDG con una sensibilidad del 90.3% y especificidad del 91.1%. En el linfoma de Hodgkin clásico, la variante escleroso nodular es el que capta con mayor intensidad el radiotrazador y, la de predominio linfocitario en menor intensidad. Con respecto a los linfomas no Hodgkin existe una correlación directa entre la captación del radiotrazador, el grado de malignidad y su actividad proliferativa, ya que es captado con gran avidez por los más agresivos. En general, la PET  $^{18}\text{F}$ -FDG es útil durante la estadificación inicial de la totalidad de las variantes del linfoma de Hodgkin y en

los subtipos agresivos del linfoma no Hodgkin (linfoma B difuso de células grandes, linfoma de Burkitt, linfoma folicular grado III y linfoma del manto). Es de escasa utilidad en los linfomas no Hodgkin indolentes, salvo que se sospeche de su posible transformación en un linfoma de alto grado o agresivo (10-20% de los casos). Se reportan falsos negativos en el linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células T periférico y el linfoma de la zona marginal (Fig. N° 3).

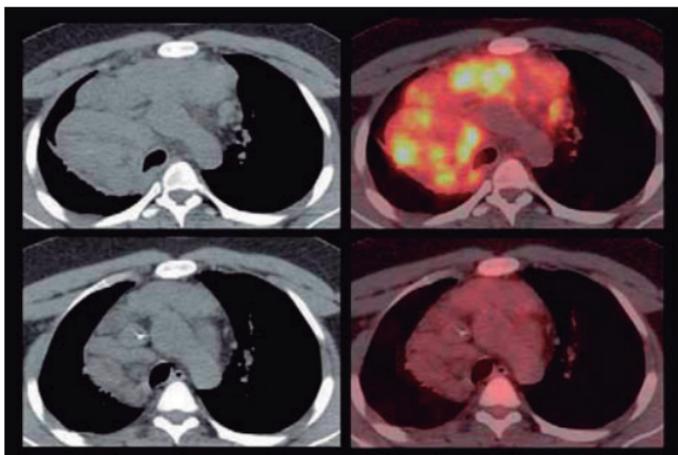


FIGURA N° 3. Paciente de 29 años. A: linfoma de Hodgkin y masa mediastínica B: luego de dos ciclos de quimioterapia presenta una respuesta metabólica completa (masas residuales fibróticas inactivas)

#### CAPTACIÓN DE $^{18}\text{F}$ FDG EN VARIOS SUBTIPOS DE LINFOMA DE HODGKIN Y NO HODGKIN

SUBTIPOS	CAPTACIÓN
LNH DE CÉLULAS B	
Difuso de células grandes	Alta
Linfoma de Burkitt	Alta
Células grandes y linfoma anaplásico	Alta
Linfoma folicular (grado III)	Moderada a baja
Linfoma folicular (grado I y II)	Moderada a baja
Linfoma de células del manto	Moderada a baja
Linfoma de la zona marginal	Moderada a baja
Linfoma linfocítico de células pequeñas	Baja o nula

LINFOMA DE HODGKIN	
Tipo esclerosis nodular	Alta
Tipo predominio linfocítico	Baja
Tipo celularidad mixta	Moderada a alta
Tipo depleción linfocitaria	Moderada a alta
LINFOMA DE CÉLULAS T	
Extraganglionar. Linfoma natural Killer/células T	Alta
Linfoma periférico de células T	Alta
Linfoma/leucemia T	Moderada
Linfoma cutáneo de células T	Moderada
Micosis fungoide y síndrome de Sézary	Baja

**Mieloma múltiple y PET.** Los estudios con  $^{18}\text{F}$ -FDG son positivos en un 93-100% de los pacientes con mieloma múltiple; muestran compromiso tanto focal como difuso con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 92%. El 80-90% de los pacientes con áreas de captación anormal del radiotrazador presenta lesiones radiográficas. El uso del  $^{18}\text{F}$ -FDG detecta infiltración de la MO y ha demostrado ser útil en la estadificación y seguimiento postoperatorio de esta neoplasia mediante la detección funcional de lesiones metabólicamente activas. La PET tiene la ventaja de ofrecer un estudio del cuerpo entero y evidencia lesiones no perceptibles en las radiografías simples. La PET  $^{18}\text{F}$ -FDG revela mayor extensión de la enfermedad que las radiografías convencionales en un 25 a 61% de los pacientes, y en un 25% de los casos muestra compromiso extramedular no sospechado, lo cual ofrece información pronóstica; la persistencia de imágenes positivas posterior a la terapia de inducción sugiere recaída temprana.

**Aplicaciones hematológicas de la CT-PET.** En los pacientes con linfoma es útil para definir la estadificación y reestadificación, valoración de la respuesta al tratamiento, valor pronóstico y detección de enfermedad mínima residual (EMR).

**Estadificación y reestadificación.** La gran capacidad que tiene la PET-FDG, en forma sencilla y tiempo corto, en detectar invasión tumoral en cualquier órgano o tejido del organismo, lo convierte en una herramienta ideal tanto para estadificación como

reestadificación de los linfomas ganglionares y extraganglionares, ya que detecta ganglios de 1 cm o menos en su eje corto. Comparado con la TC posee una especificidad y sensibilidad de un 83 y 93% para la PET y un 41% y 73-86% para la TC. Detecta metástasis ocultas en un 14-48% de los pacientes (infiltración hepática y esplénica), lo cual modifica el estadio tumoral en un 10% de ellos. Se recomienda una PET basal previa a cualquier tratamiento, ya que es útil para valorar posteriormente su respuesta a la terapia.

**Valoración de la respuesta al tratamiento.** La remisión completa posterior a la primera línea de quimioterapia es el objeto principal, ya que se asocia a una mayor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. Con la  $^{18}\text{F}$ FDG existe una mayor precisión en la evaluación de la respuesta a la terapéutica, ya que refleja la proporción de células viables dentro del tumor, lo cual detecta cambios en el metabolismo tumoral previo a los cambios morfológicos de la neoplasia, por lo que tiene un papel relevante en el seguimiento de estos pacientes al valorar precozmente la respuesta al tratamiento. En casos de pacientes de baja respuesta a este se podrían utilizar otras terapias alternativas, evitando así su toxicidad, su elevado costo económico y la disminución de su calidad de vida. Con respecto a la evaluación de la respuesta al tratamiento, la PET detecta actividad metabólica en las masas residuales, tanto al final como durante el cumplimiento de la quimioterapia; la persistencia de una captación anormal es un fuerte predictor de recaída temprana y pobre sobrevida global (valor pronóstico). La sobrevida libre de enfermedad al año en los pacientes PET negativa es del 95% y en los PET positiva del 40%. Entre un 16 y 25% de los pacientes con PET negativa y masa residual recae, pero dicha recaída es diferente al sitio inicial.

El PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG no reemplaza ni sustituye la biopsia de médula ósea, sino que la complementa, ya que puede ayudar en la detección de sitios no sospechados en el 12.8% de los pacientes cambiando el estadio en el 10% de los casos y modificando la conducta terapéutica en el 15-62% de los casos. A su vez, la biopsia de MO revela afectación tumoral en un 5% de los casos cuando el PET es negativa (linfomas de bajo grado e intermedio).

**Valor pronóstico.** Se ha demostrado una relación directa entre la intensidad de la captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG por la neoplasia y su pronóstico. Cuando persiste la captación del  $^{18}\text{F}$ FDG durante el

tratamiento, la probabilidad de detectar enfermedad mínima residual incrementa, por lo cual adquiere mal pronóstico. Los pacientes con masa residual tras la terapia y un PET positivo (evidencia de lesiones) se asocian a un pronóstico adverso con respecto a los PET negativos (sin evidencia de lesiones), es decir, los PET positivos demuestran una sobrevida libre de enfermedad (SLE) al año del 0% y una sobrevida global (SG) del 50%, mientras que las PET negativas presentaron una SLE al año de 86% y una SG del 92%. En vista de lo anterior, el PET se ha convertido en la técnica imagenológica de preferencia en la valoración de la remisión de la enfermedad, predicción de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en los pacientes con LNH agresivos y muy agresivos (tabla 1). Hacerles un PET ínterin o PET en la mitad del ciclo de quimioterapia puede diferenciar de forma precoz a los pacientes que van a responder satisfactoriamente (PET ínterin (-), buen pronóstico) con respecto a aquellos con respuesta terapéutica no satisfactoria (PET ínterin (+), mal pronóstico) brindándoles otras alternativas terapéuticas más agresivas (intensidad de dosis) y mejorando en sí el pronóstico de estos pacientes.

**Detección de enfermedad mínima residual.** Una vez finalizado el tratamiento, la TC no ha demostrado una sensibilidad y especificidad adecuada con respecto a la PET en la detección de masas residuales, es decir, diferenciar entre células metabólicamente activas de las no activas. En los pacientes con diagnóstico de LH y LNH es importante distinguir si la masa residual contiene tejido activo o si solo es tejido necrótico o fibrótico postratamiento, ya que el pronóstico y manejo del paciente varía sustancialmente en cada caso. La técnica de la PET posee un impacto clínico al anexar información adicional en un 10 a 40% en los pacientes y de modificar la terapéutica entre un 8 y 34%.

## REFERENCIAS

- ÁLVAREZ PÁEZ AM, NOGUEIRAS ALONSO JM, SERENA PUIG A. 18F-FDG-PET/TC en linfomas: dos décadas de experiencia. *Rev Esp Nucl Imagen Mol.* 2012; 31 (6): 340-349.
- BREDELLA MA. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR.* 2005; 184:1199-1204.

- CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF, Y COLS. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3059-3067.
- GALLAMINI A, BORRA A. Role of PET in Lymphoma. *Current Treatment Options in Oncology*. 2014; 15: 248-261.
- HULTENSCHMIDT B, SAUTER-BIHL ML, LANG O, MAUL FD, FISCHER J, MERGENTHALER HG, *et al*. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer*. 2001; 91:302-310.
- INOUE K, GOTO R, SHIMOMURA H, FUKUDA H. FDG-PET/CT of sarcoidosis and sarcoid reactions following antineoplastic treatment. *SpringerPlus*. 2013; 2:113-116.
- KOSTKOLU L, CHESON BD. Current role of FDG PET/TC in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: 1004-1027.
- KUBOTA K, OZAKI K, ONO S, TASHIRO M, YAMAGUCHI K *et al*. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28:696-703.
- KITAHARA CM, LINET MS; RAJARAMAN P, *et al*. New Era of Low-Dose Radiation Epidemiology. *Curr Envir Health Rpt*. 2015; 2: 236-249.
- LINDNER O, PASCUAL TN, MERCURI M, *et al*. Nuclear cardiology practice and associated radiation doses in Europe: results of the IAEA Nuclear Cardiology Protocols Study (INCAPS) for the 27 European countries. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43: 718-728.
- NAGAI H. Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular-targeted therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015; 45 (2): 137-145.

- OKADA M, SATO N, ISHII K, *et al.* FDG PET/ TC versus CT, MR Imaging, and <sup>67</sup>Ga Scintigraphy in the post-therapy Evaluation of Malignant Lymphoma. *RadioGraphics*. 2010; 30: 939-957.
- PETER J, HOSEIN V, PASTORINI F, PAES D, CHAPMAN J, *et al.* Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2011; 86 (10): 841–845.
- RUIZ F, OLIVERA-GONZÁLEZ L, TORRUBIA C. Limitaciones diagnósticas de la tomografía por emisión de positrones. ¿Qué buscamos? *Rev Clin Esp*. 2008; 208(2):87-9.
- REGUERA L, ROTGER A, SUILS R Y FARTO A. Valor predictivo del 18F-FDG-PET/TAC para la supervivencia libre de eventos (SLE) en pacientes con linfoma Hodgkin (LH). *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014; 33 (Supl 1):112.
- SHAH N, HOSKIN P, GIBSON P, LOWE J. The impact of FDG positron emission tomography imagin of the management of lymphomas. *Br J Radiol*. 2009; 73: 482-487.
- WU X, PERTOVAARA H, KORKOLA P, Y COL. Early interim PET-TC predicts post-treatment response in diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Oncológica* . 2014; 53: 1093-1099.
- YUEN PHIN E.L, YU-HUNG LEUNG A, PORTIA P, LOONG F AND LAN KHONG P. Utility of 18F-FDG PET/CT in identifying terminal ileal myeloid sarcoma in an asymptomatic patient. *American Journal of Hematology*. 2001; Vol. 86 (12):1036–1037
- VAN DIJK JD, JAGER PL, OTTERVANGER JP, *et al.* Development and validation of a patient tailored dose regime in myocardial perfusion imaging using conventional SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2016; 23: 134–42.

## NÁUSEA Y VÓMITO INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA

La náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia constituyen uno de los efectos adversos más temidos por el paciente y el personal de salud en el tratamiento anticanceroso. Con el avance en los protocolos de quimioterapia, cada vez con mayor dosis y frecuencia, se ha hecho más relevante la necesidad de tratar esta toxicidad. El vómito puede ser devastador en el aspecto psicosomático y es a veces tan intenso que puede comprometer incluso la vida del paciente. La incidencia y gravedad varían según el tipo de quimioterapia, la dosis, los esquemas de administración, las combinaciones de medicamentos y la idiosincrasia del paciente. Cada vez es mayor el número de enfermos que rechaza o demora una terapia previamente aplicada debido al vómito incontrolable; esto trae como consecuencia el incumplimiento de la quimioterapia, una menor calidad de vida, permanecer libre de enfermedad y reducir la sobrevida.

Son varias las causas que originan el vómito en los pacientes con cáncer: quimioterapia, radioterapia, el cáncer en sí y otros muy frecuentes (fármacos, infecciones y comorbilidades). Por tanto, es necesario descartar estas causas antes de atribuirlas a la quimioterapia.

CAUSAS COMUNES DE NÁUSEA Y VÓMITO EN PACIENTES CON CÁNCER
<b>Sistema nervioso central</b> Inducidos por fármacos (narcóticos, antimicóticos) Aumento en la presión intracraneal (tumor primario, metástasis) Dolor intenso y crónico Antecedentes de náusea y vómito
<b>Gastrointestinales</b> Obstrucción intestinal Enteritis por radiación Metástasis hepática
<b>Metabólicas</b> Hipercalcemia Hipoadrenalismo Uremia
<b>Tratamientos médicos</b> Antibióticos Antimicóticos Opiáceos AINES

## VÓMITO

El vómito puede presentar tres etapas: náusea, conato de vómito y el vómito en sí. Estas etapas no siempre llevan tal secuencia ni tampoco una etapa conduce inexorablemente a la otra.

*Náusea.* Se define como el deseo de vomitar; se relaciona con la pérdida del tono y motilidad gástrica y con el reflujo del contenido duodenal al estómago.

*Conato de vómito.* El contenido gástrico se desplaza de modo forzado hacia el esófago debido a la presión abdominal positiva asociada a la negativa del tórax. La primera es el resultado de la contracción de la musculatura de la pared abdominal, mientras que la presión intratorácica negativa se genera por el movimiento inspiratorio fuerte que incluye el diafragma y los músculos de la pared torácica.

*Vómito.* Se define como un acto reflejo primitivo y protector regulado por el sistema nervioso central, que culmina con la expulsión coordinada del contenido gástrico. Abarca la coordinación de las contracciones diafragmáticas y de la musculatura abdominal, junto con la abertura del cardias gástrico.

*Fisiopatología del vómito por quimioterapia.* El centro del vómito está ubicado en el bulbo raquídeo; esta zona recibe el impulso de tres áreas: zona gatillo quimiorreceptora, aferentes periféricos y la corteza cerebral.

*Zona gatillo quimiorreceptora.* Esta zona gatillo es considerada la primera vía que la mayoría de los agentes antineoplásicos utiliza para estimular el centro del vómito; está ubicada en el área postrema del cerebro, donde las sustancias químicas eméticas llegan a través de la vía sanguínea o del líquido cefalorraquídeo. La interacción entre esta zona y los antineoplásicos está relacionada con la liberación de innumerables neurotransmisores que estimulan los receptores del centro del vómito, como serotonina, neuroquininas, dopamina, histamina, noradrenalina, apomorfina, neurotensina, angiotensina II, polipéptido intestinal vasoactivo, gastrina, vasopresina, hormona liberadora de tirotrópina, leucina-encefalina y sustancia P.

Los receptores de la serotonina (5-HT<sub>3</sub>) y neuroquininas NK<sub>1</sub>) son importantes en la fisiopatología del vómito agudo, mientras que los restantes lo son en el vómito tardío. Las células enterocromafines

del tracto gastrointestinal contienen el 80% de la serotonina corporal, sitio donde la quimioterapia induce su liberación para estimular el centro del vómito a través del nervio vago y esplácnico mayor. Por ej., el cisplatino induce liberación de serotonina al lesionar la mucosa gastrointestinal, con el consiguiente aumento de las concentraciones urinarias de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), su principal metabolito; la concentración en la orina es proporcional a la intensidad del vómito. Existen antieméticos de acción central como los antagonistas de los receptores  $NK_1$  presentes en el núcleo basal del complejo dorsal del vago; los cuales son capaces de pasar la barrera hematoencefálica y ocupar dichos receptores.

*Vías aferentes periféricas.* La segunda vía responsable del vómito inducido por la quimioterapia depende de los efectos periféricos tanto de la faringe como del tracto gastrointestinal superior. No existe un estímulo directo de los receptores periféricos, sino que son consecuencia de la irritación o lesión local del tracto gastrointestinal que libera neurotransmisores que estimulan los receptores gastrointestinales de serotonina, dopamina, opiáceos, histamina y sustancias colinérgicas. Estos efectos periféricos pueden ser abolidos mediante la vagotomía, lo que demuestra que los impulsos provenientes del tracto digestivo podrían llegar al centro del vómito a través del vago y la vía simpática.

*Corteza cerebral.* La estimulación del centro del vómito por la corteza cerebral no está bien definida; se ha postulado incluso la hipótesis de que la corteza cerebral podría ser la causante de la náusea y el conato del vómito. Por ej., se ha demostrado que el vómito asociado a la mostaza nitrogenada se debe en parte a la estimulación directa de la corteza cerebral, que el riesgo de náusea y vómito aumenta cuando otra persona hospitalizada en la misma sala del paciente los padece, y que un buen sueño previo al tratamiento disminuye el umbral del vómito asociado a la quimioterapia.

La náusea y el vómito inducido por la quimioterapia pueden ser de tres tipos:

*Náusea y vómito agudo.* Se presentan en un lapso de 24 horas tras la quimioterapia. El tratamiento se centra en la prevención.

*Náusea y vómito con anticipación.* Como su nombre indica, se presenta antes de la quimioterapia. Los factores de riesgo son: edad menor de 50 años, fármacos con alto potencial emético, alta incidencia de náusea y vómito pre y postratamiento, susceptibilidad a

la cinetosis y quimioterapia prolongada. El manejo de este tipo de vómito es profiláctico, con un buen régimen antiemético y medicamentos ansiolíticos y amnésicos (lorazepam, diazepam, midazolam).

*Náusea y vómito tardíos.* Se presentan 24 horas después de la quimioterapia. El cisplatino los causa cerca del 60% en un lapso de 1 a 5 días postratamiento. Los síntomas son menos intensos que la forma aguda y los pacientes deben recibir profilaxis antiemética.

***Fisiopatología del vómito por radioterapia.*** El mecanismo fisiopatológico es igual al inducido por la quimioterapia, es decir, tiene un origen central en la zona gatillo quimiorreceptora y periférico gastrointestinal. Estudios recientes con antagonistas de la serotonina sugieren la liberación de serotonina de las células enterocromafines del tracto digestivo, la cual media el vómito a través de mecanismos relacionados con los receptores 5-HT<sub>3</sub>, fibras viscerales aferentes y la zona gatillo quimiorreceptora. Este es el principal mecanismo en la génesis de la náusea y vómito, secundarios a la irradiación del abdomen superior, hemicuerpo o la totalidad del cuerpo. La incidencia, severidad y aparición de vómito inducida por las radiaciones se relaciona con el tamaño del campo irradiado, la dosis de radiación por fracción y el sitio irradiado. Es aguda alrededor del 90% de los pacientes tratados con irradiación corporal total y se instala en el curso de 30 a 60 minutos en el 80% de los pacientes con una dosis única elevada (> 5000cGy). Con irradiación en hemicuerpo de campo extenso (parte superior del abdomen) aparece en el curso de dos a tres semanas en el 50% de los pacientes tratados con radioterapia fraccionada convencional (200 cGy/fracción).

## TRATAMIENTO

No existe fármaco que controle el vómito en un 100% porque los agentes de quimioterapia poseen mecanismos de acción diferentes, (central o periférico) y la respuesta idiosincrática de cada paciente es distinta. Es importante indagar antecedentes previos de vómitos y el uso de antieméticos. Para elegir el mejor tratamiento se deben seleccionar los antieméticos según el mecanismo de acción en el centro del vómito y considerar el aforismo “*tan nocivo es el fármaco en causar vómito que no administrar el tratamiento profiláctico adecuado para prevenirlo*”.

En general, para brindar la mejor protección antiemética se debe comenzar preventivamente con antieméticos antes de iniciar la quimioterapia y continuar durante el tiempo que haya probabilidad de que los fármacos causen vómitos. Los antieméticos se administran con regularidad las 24 horas del día y debido a que existen diversas vías para desencadenar el vómito, se deben administrar con diferentes mecanismos de acción. Algunos quimioterápicos tienen mayores probabilidades de causar vómitos y la posibilidad de que estos los causen cuando no se utiliza un antiemético se agrupa en 5 niveles. La quimioterapia en el nivel 5 es la que tiene mayor probabilidad de causar náusea y vómito cuando no se administra un tratamiento eficaz, y la del nivel 1 es la de menor probabilidad. De igual forma, los fármacos de quimioterapia se han agrupado del nivel 1 al 5, es decir, de menor a mayor propiedad emetizante (Cuadro N° 1). Este sistema de clasificación tiene el propósito de servir como guía para que el médico converse con los pacientes sobre el tratamiento.

CUADRO N° 1. Probabilidades de vómitos con quimioterápicos específicos cuando no se utilizan antieméticos eficaces

Nivel 1. Agentes de quimioterapia que producen vómito menor del 10% en personas que no reciben tratamiento eficaz contra el vómito.*
Nivel 2. Agentes de quimioterapia que producen vómito entre el 10% y el 30% en personas que no reciben tratamiento eficaz contra la náusea y vómito*.
Nivel 3. Agentes de quimioterapia que producen vómito entre 30% y 60% de las personas que no reciben tratamiento eficaz contra la náusea y vómito*.
Nivel 4. Agentes de quimioterapia que producen vómito entre 60% y 90% de las personas que no reciben tratamiento eficaz contra la náusea y vómito*.
Nivel 5. Agentes de quimioterapia que producen vómito mayor del 90% en las personas que no reciben tratamiento eficaz contra la náusea y vómito*.
*Estos porcentajes se aplican si no se administra un tratamiento eficaz contra la náusea y vómito

CUADRO 2. Probabilidades de que se presente náusea y vómito con agentes únicos de quimioterapia cuando no se administra tratamiento eficaz contra las náuseas

Nivel	Frecuencia de vómito*	Agente
5	Alto. > 90%	Carmustine, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, mecloretamina
4	Alto 60-90%	Busulfán, carboplatino, carmustine, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina, metotrexate, procarbazina (V.O)
3	Moderado 30-60%	Asparaginasa, ciclofosfamida (VO) doxorubicina, epirubicina, idarrubicina ifosfamida, irinotecan, metotrexate, mitoxantrone
2	Bajo 10-30%	Capecitabine, citarabina (dosis baja), docetaxel, doxorubicina (liposomal), etopósido, 5-Fluoracilo, gemcitabina, metotrexate, mitomycina, paclitaxel, rituximab, temozolamida topotecan
1	< 10%	Bleomicina, musulmán, clorambucilo (V.O), 2-Clorodeoxiadenosina fludarabina, hidroxiurea, metotrexate (dosis bajas), pentostatina, tioguanina (VO) vinblastina, vincristina vinorelbine

Porcentaje de pacientes que padecen náuseas y vómitos cuando no se administra tratamiento eficaz preventivo

## FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

**Fenotiacinas.** Su mecanismo de acción funciona a través del bloqueo dopaminérgico de la zona gatillo quimiorreceptora. Existen dos grupos, los derivados de la *piperazina* (dietilpiperacina, perfenacina, proclorperacina), que son los de mayor actividad antiemética, y los derivados *alifáticos* (clorpromacina), de menor actividad.

**Butirofononas.** Actúan mediante el bloqueo de la dopamina en la zona gatillo quimiorreceptora, como el haloperidol y droperidol; tienen mayor efectividad que las fenotiacinas.

**Metoclopramida.** Su mecanismo de acción depende de la dosis, es decir, a dosis bajas bloquea los receptores de dopamina en la zona gatillo quimiorreceptora, y a dosis altas bloquea los receptores de la serotonina y aumenta la motilidad gastrointestinal (actividad procinética). La eficacia antiemética y la toxicidad están relacionadas con las dosis y vía de administración. A dosis estándar (10 mg VO, EV)) no proporciona una protección adecuada contra fármacos de nivel 4-5, mientras que a dosis elevadas (0.5 a 3 mg/Kg EV) previene el vómito en el nivel 5. Los efectos adversos incluyen diarrea, sedación y manifestaciones extrapiramidales.

**Antagonistas de la serotonina.** Son fármacos que se fijan de manera selectiva a los receptores de la 5-hidroxitriptamina. Su mecanismo de acción funciona a través del bloqueo de la serotonina a nivel periférico y central. Existen dos generaciones: *primera generación*: ondasetrón, dolasetrón y granisetrón, y *segunda generación*: palonosetrón y tropisetrón. La diferencia entre estos compuestos radica principalmente en la estructura y el perfil farmacocinético, pero sin relevancia clínica significativa. Actualmente se dispone del granisetrón bajo la presentación de parches transdérmicos, cuya equivalencia es similar al oral. El tropisetrón oral (0.5 mg) es equivalente a su presentación endovenosa. Los efectos colaterales, sobre todo los de primera generación, son cardíacos, sobre todo en pacientes con prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas.

**Corticoesteroides.** El mecanismo de acción de los corticoesteroides (dexametasona, metilprednisolona) es desconocido, pero se sugiere que inhiben la síntesis de prostaglandinas, consideradas responsables de la actividad emética. La asociación con los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> potencia en forma significativa su eficacia antiemética.

**Benzodiazepinas.** No tienen efecto antiemético directo. Su actividad es mediada a través de sus acciones amnésicas y ansiolíticas. En este grupo se incluye el lorazepam, el diazepam y el midazolam, útiles para prevenir el vómito por anticipación.

**Antihistamínicos.** La difenhidramina y los anticolinérgicos (benzotropina) se usan con frecuencia en los esquemas antieméticos para controlar los efectos adversos extrapiramidales de la metoclopramida, las fenotiacinas o las butirofenonas. Tienen actividad en pacientes con historia de cinetosis, pero no producen efecto sobre en el vómito producido por la quimioterapia.

**Antagonistas de los receptores  $NK_1$ .** Entre ellos existe el aprepitan y el fosaprepitan, cuyo mecanismo de acción es el antagonismo selectivo de los receptores de las neuroquininas. Su principal ligando natural es la *sustancia P*, la cual es capaz, por sí misma de inducir emesis. Existen receptores  $NK_1$  en el núcleo basal del complejo dorsal vagal, y se ha corroborado que su mecanismo de acción es básicamente central porque traspasa la barrera hematoencefálica, en donde ocupa los respectivos receptores. Siempre se utilizan en asociación con los antagonistas de la serotonina y los corticosteroides, ya que incrementan la respuesta antiemética en quimioterapia altamente emetógena nivel 5.

Tratamiento óptimo para prevenir el vómito inducido por la quimioterapia

American Society of Clinical Oncology (ASCO), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), 2012

**Fármacos antineoplásicos altamente eméticos, nivel 4 y 5.** Se utilizan la combinación de tres medicamentos: antagonistas de los receptores de neuroquininas 1 ( $NK_1$ ): aprepitan: días 1-3 del ciclo o fosaprepitan: día 1. Antagonistas de los receptores de  $5-HT_3$ : día 1. Dexametasona: días 1-4.

**Fármacos antineoplásicos moderadamente eméticos, nivel 3.** Se utilizan la combinación de dos medicamentos. Antagonistas de los receptores  $5-HT_3$ : palonosetrón: día 1 y dexametasona: día 1-3. También se puede utilizar otro antagonista del receptor  $5-HT_3$  de primera generación: ondasetrón o granisetrón.

**Fármacos antineoplásicos de baja capacidad emética, nivel 1 y**

2. Utilizar dexametasona o metoclopramida previa a los fármacos antineoplásicos.

**Tratamiento óptimo para el vómito secundario al cáncer a pesar de una profilaxis antiemética óptima.**

Se recomienda lo siguiente: 1. Reevaluar el riesgo emético del paciente, el estado de su enfermedad actual, las comorbilidades y el uso de otras medicaciones. 2. Hay que asegurarse de que la terapia antiemética se correlacione con el riesgo emético del paciente 3. Considerar el uso de lorazepam o alprazolam al esquema antiemético. 4. Sustituir los antagonistas de la serotonina con altas dosis de metoclopramida.

**Tratamiento óptimo para pacientes que presentan vómitos anticipados.**

Se sugiere el empleo de las benzodiazepinas previo a la quimioterapia.

## REFERENCIAS

ADRA N, ALBANY C, BRAMES MJ *et al.* Phase II study of fosaprepitant+5HT<sub>3</sub> receptor antagonist+dexamethasone in patients with germ cell tumors undergoing 5-day cisplatin-based chemotherapy: a Hoosier Cancer Research Network study. *Support Care Cance.* 2016; 24 (7): 2837-42.

AFFRONTI ML, BUBALO J. Palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2014; 6: 329-37.

BOUGANIM N, DRANITSARIS G, HOPKINS S, *et al.* Prospective validation of risk prediction indexes for acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Oncol.* 2012; 19 (6): e414-21.

CARLOTTO A, HOGSETT VL, MAIORINI EM, *et al.* The economic burden of toxicities associated with cancer treatment: review of the literature and analysis of nausea and vomiting, diarrhoea, oral mucositis and fatigue. *Pharmacoeconomics.* 2013; 31 (9): 753-66.

- DRANITSARIS G, BOUGANIM N, MILANO C, *et al.* Prospective validation of a prediction tool for identifying patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Support Oncol.* 2013; 11 (1): 14-21.
- DUPUIS LL, ROBINSON PD, BOODHAN S. *et al.* Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61 (8): 1506-12.
- FARRELL C, BREARLEY SG, PILLING M, *et al.* The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Support Care Cancer.* 2013; 21 (1): 59-66.
- FLEISHMAN SB, MAHAJAN D, ROSENWALD V. *et al.* Prevalence of Delayed Nausea and/ or Vomiting in Patients Treated With Oxaliplatin-Based Regimens for Colorectal Cancer. *J Oncol Pract.* 2012; 8 (3): 136-40.
- FARIA C, LI X, NAGL N. *et al.* Outcomes Associated with 5-HT<sub>3</sub>-RA Therapy Selection in Patients with Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Retrospective Claims Analysis. *Am Health Drug Benefits.* 2014; 7 (1): 50-8.
- HOCKING CM, KICHENADASSE G. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2014; 22 (4): 1143-5.
- HESKETH PJ, SANZ ALTAMIRA P, BUSHEY J. *et al.* Prospective evaluation of the incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2012; 20 (5): 1043-7.
- HESKETH PJ, ROSSI G, RIZZI G. *et al.* Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a

- randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol.* 2014; 25 (7): 1340-6.
- HU W, FANG J, NIE J. Addition of aprepitant improves protection against cisplatin-induced emesis when a conventional anti-emetic regimen fails. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73 (6): 1129-36.
- MARX WM, TELENI L, MCCARTHY AL. *et al.* Ginger (*Zingiber officinale*) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013; 71 (4): 245-54.
- MIZUKAMI N, YAMAUCHI M, KOIKE K. *et al.* Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47 (3): 542-50.
- NAVARI RM, QIN R, RUDDY KJ. *et al.* Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2016; 375 (2): 134-42.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE: COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE), Version 4.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2010. Available online. Last accessed January 12, 2017.
- ROCK EM, LIMEBEER CL, PARKER LA. Anticipatory nausea in animal models: a review of potential novel therapeutic treatments. *Exp Brain Res.* 2014; 232 (8): 2511-34.
- RAPOPORT BL, CHASEN MR, GRIDELLI C. *et al.* Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (9): 1079-89.

SCHWARTZBERG L: Addressing the value of novel therapies in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014; 14 (6): 825-34.

SCHWARTZBERG LS, MODIANO MR, RAPOPORT BL. *et al.* Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (9): 1071-8.

SEKINE I, SEGAWA Y, KUBOTA K. *et al.* Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci.* 2013; 104 (6): 711-7.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with use of Anzemet (dolasetron mesylate). Silver Spring, Md: U.S. Food and Drug Administration, 2010. Available online. Last accessed January 24, 2017.

## SISTEMA DE COAGULACIÓN

La hemostasia es el proceso fisiológico mediante el cual se previene y controla la extravasación de sangre del sistema vascular. Un sistema hemostático eficiente requiere la acción cooperadora de distintos componentes: un sistema vascular íntegro, adecuada función plaquetaria y un sistema de coagulación apto para generar trombina y culminar en la formación del coágulo de fibrina; esta última es removida por el sistema plasminógeno-plasmina. Todo lo anterior es regulado magistralmente por el sistema de *inhibidores fisiológicos*; de ahí que el sistema hemostático sea considerado un mecanismo de defensa del organismo, ya que evita la pérdida de sangre y mantiene la fluidez circulatoria, contribuyendo también a la reparación del daño tisular y vascular. Además, participa en la formación del nuevo tejido conectivo y la revascularización.

El sistema de coagulación está integrado por un grupo de proteínas plasmáticas solubles llamados factores de la coagulación, que interactúan en una serie de reacciones enzimáticas en cadena para transformar el fibrinógeno soluble del plasma en un coagulo insoluble de fibrina que se localiza en el sitio de la lesión vascular. El objetivo final del sistema de coagulación es formar un coágulo o red de fibrina para evitar el sangrado en el sitio de la lesión. Es un proceso dinámico y complejo en el que participan numerosas proteínas plasmáticas y factores de la coagulación (representados en números romanos); estos circulan en la sangre como zimógenos (inactivos). Cuando se desencadena el mecanismo de la coagulación, estas proteínas se activan y adquieren actividad enzimática (serinproteasas); sin embargo, otros como los factores V y VIII actúan como cofactores y su función consiste en potenciar la acción de otros factores.

La mayoría de los procesos de activación se producen sobre la superficie celular, la cual es importante por la presencia de fosfolípidos aniónicos en su membrana celular y por la expresión de receptores de proteínas; además, sirve de anclaje para los diferentes

componentes del sistema (factores), donde los iones  $\text{Ca}^{2+}$  actúan como puentes entre las proteínas y los fosfolípidos de la membrana celular. De una manera compleja y coordinada, todos estos componentes interaccionan para generar una enzima clave que es la *trombina*, la cual actúa sobre el fibrinógeno para generar la red de fibrina que, junto al tapón plaquetario y otras células sanguíneas, va a conformar el coágulo definitivo.

La hemostasia funciona en dos etapas bien diferenciadas e imbricadas entre sí, *la fase celular*, formada por la fase vascular y plaquetaria, y *la fase plasmática*, en la que participan los factores de la coagulación, es decir, proteínas procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticas.

## FASE VASCULAR

El aparato circulatorio está formado por un sistema vascular por el que circula la sangre. Consta de un *sistema arterial*, caracterizado por su alta velocidad, menor estasis, alta presión, movimiento constante de sangre y un flujo laminar; el *sistema venoso*, con menor velocidad y presión, mayor estasis y un flujo menos laminar, y la *microcirculación*, de baja velocidad, mayor estasis, baja presión y una forma de flujo desconocida. Los vasos sanguíneos están distribuidos a lo largo del todo el organismo y están formados por varias estructuras, de las cuales, las más importantes desde el punto de vista hemostático son el endotelio, la membrana basal o subendotelial y la capa muscular.

El endotelio vascular está constituido por una monocapa de células endoteliales que “tapizan” todo el árbol vascular. Poseen una serie de funciones, entre ellas la síntesis de factores que regulan la interacción de la pared vascular con las proteínas plasmáticas, como el factor VIII; vWF y el colágeno. Sin embargo, la principal función del endotelio es evitar la trombosis intravascular (tromboresistencia) mediante *la síntesis de proteoglicanos*, en particular el sulfato de heparán, un poderoso anticoagulante; *la liberación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)*, un derivado del ácido araquidónico fuertemente vasodilatador y antiagregante plaquetario; y finalmente, *la síntesis de trombomodulina*, que interviene en la inactivación de los factores V y VIII de la coagulación a través de la proteína C.

La membrana basal o subendotelio es una estructura que sirve de soporte para las células endoteliales y está formada por fibras de colágeno, sulfato de heparán, dermatán y tejido conjuntivo. La capa muscular está formada por músculo liso, cuya principal función es la contracción vascular para el control del flujo del sanguíneo y la presión arterial.

La participación del sistema vascular en la hemostasia está limitada a una vasoconstricción inmediata posterior a la lesión vascular. Las arterias pequeñas y las venas poseen una capa muscular que les permite contraerse rápida y fuertemente; por su lado, los capilares carecen de esta capa muscular, pero poseen un esfínter “precapilar” que al contraerse reduce el flujo sanguíneo que controlar el sangrado. Se desconocen por completo los factores que inician y mantienen la vasoconstricción. Existen dos tipos de respuesta a una lesión vascular: neurógena y miogéna. La neurógena es una reacción refleja que depende de manera prioritaria de los nervios simpáticos que inervan la pared vascular y dura de 10 a 30 segundos. La miogéna es mediada por un impulso miogéno local que puede durar hasta una hora; al parecer, este reflejo muscular es mediado por sustancias vasoactivas como serotonina, bradiquinina y otros factores liberados durante el proceso de la coagulación.

*Vasoconstricción refleja.* Resulta fácil de comprender la activación de la vasoconstricción refleja. Tras sufrir una herida no se reconoce de inmediato el lugar de la incisión; se percibe el dolor, pero no es posible identificar su localización. A los 10 segundos aparecen las primeras gotas de sangre y es durante este período cuando se produce la vasoconstricción refleja de la microcirculación. Por consiguiente, tras una lesión de un vaso se desencadena un reflejo que provoca localmente la disminución del flujo sanguíneo por vasoconstricción vascular. Este mecanismo posee dos finalidades: evitar la pérdida de sangre a través de la herida y provocar variaciones en la velocidad y el tipo de flujo sanguíneo, factores que permiten que actúe la fase plaquetaria. De igual forma existen dos formas de inervación de la microcirculación con capacidad vasoconstrictora: las fibras simpáticas y la inervación sensitivomotora. La estimulación de ambas vías provoca, por vía refleja, la liberación de sustancias con actividad vasoconstrictora: noradrenalina, adrenalina, bradiquinina; del mismo modo, la lesión del endotelio vascular activa directamente las otras fases del sistema de la coagulación. Al exponerse la membrana subendotelial, las plaquetas se adhieren de

inmediato y se agregan, de manera que se inicia la coagulación a través de las diferentes vías (modelos de coagulación) y, por último se activa el sistema fibrinolítico al liberarse el activador tisular del plasminógeno de la célula endotelial.

## FASE PLAQUETARIA

Las plaquetas son elementos celulares anucleados que se originan por fragmentación del citoplasma de los megacariocitos en la MO; desde allí pasan a la circulación, en donde permanecen alrededor de 7 a 9 días para ser eliminadas luego por el sistema fagocítico mononuclear. Las plaquetas participan de forma esencial en el proceso de la hemostasia primaria. Circulan normalmente como elementos de forma discoide y, en respuesta a un daño vascular, sufren el cambio a forma esférica, emiten pseudópodos y secretan el contenido de sus gránulos al medio extracelular. Los principales componentes de las plaquetas son la membrana plasmática, los gránulos, el citoesqueleto y el sistema de membrana interno.

La membrana plaquetaria es de capital importancia en la fisiología de la hemostasia. Posee una serie de receptores funcionales específicos: glucoproteínas (Gp) de membrana e integrinas y durante la agregación plaquetaria proporciona una superficie esencial para la aceleración de la coagulación sanguínea (los fosfolípidos de la membrana proporcionan los sitios de fijación para el calcio y los factores de la vía intrínseca o *complejo tenasa* de la coagulación). Además, contiene receptores que transmiten las señales bioquímicas al interior de la célula. Durante el proceso de la secreción se produce la liberación del contenido de los gránulos intraplaquetarios y la exposición de los antígenos en la superficie de la plaqueta para facilitar la agregación. A continuación se describen los siguientes mecanismos: tapón hemostático plaquetario, adhesión y agregación plaquetaria, reacción de liberación y consolidación del tapón hemostático.

**Tapón hemostático plaquetario.** Al producirse un daño vascular, las plaquetas, que normalmente circulan como células aisladas, se concentran en el entorno trombogénico de la matriz subendotelial. Eso da inicio a una serie de interacciones entre las proteínas adhesivas de la pared vascular, como el factor von Willebrand (FvW) y el colágeno, y los correspondientes receptores en la membrana plaquetaria (GpIb y GpVI). Esta etapa, denominada *adhesión*,

facilita la interacción de las plaquetas con el colágeno y el inicio de la fase de activación plaquetaria. Esta activación produce cambios estructurales en la membrana y forma de las plaquetas con emisión de pseudópodos. También se inicia una secuencia de procesos bioquímicos que propician la agregación y liberación al medio extracelular del contenido de los gránulos intraplaquetarios como el tromboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ), que refuerza la activación y agregación, además de promover el reclutamiento de nuevas plaquetas hacia el trombo en formación. Finalmente, las plaquetas activadas desarrollan una actividad procoagulante que favorece la formación de fibrina y la consolidación del tapón hemostático.

**Adhesión y agregación plaquetaria.** El proceso de adhesión de las plaquetas a la pared vascular dañada es el primer paso en la formación del tapón hemostático. Este proceso requiere la interacción entre los receptores de la membrana plaquetaria y las proteínas adhesivas presentes en el subendotelio y el plasma; entre ellas se incluyen colágeno, fibronectina, factor de vW y trombospondina. El proceso de adhesión puede ser dividido en una fase de contacto inicial, en la que las plaquetas se desplazan rodando (*rolling*) hasta detenerse sobre la superficie endotelial. Esta primera fase es seguida de una fase de extensión (*spreading*) de las plaquetas sobre el subendotelio. Una proteína importante para que las plaquetas establezcan contacto y se detengan sobre el subendotelio es el FvW, cuya unión al colágeno expuesto permite su reconocimiento por la GpIb de la membrana. La interacción entre ambas bajo determinadas condiciones de flujo es suficiente para inducir la activación plaquetaria. Como resultado se produce un cambio conformacional en otro receptor, la Gp IIb/IIIa, que expresa el sitio de unión para diferentes proteínas adhesivas. A continuación, la interacción de la GpIIb/IIIa con el fibrinógeno facilitará la agregación plaquetaria, que es el proceso de unión de plaquetas entre sí para formar el tapón hemostático y reclutar plaquetas adicionales en respuesta a diversos agonistas, como la trombina, el ADP, el colágeno y el ácido araquidónico.

**Reacción de liberación.** Durante los procesos de adhesión y agregación plaquetaria, las plaquetas centralizan sus gránulos y secretan su contenido. La reacción de liberación consiste en la expulsión del contenido de los gránulos plaquetarios al medio extracelular, un proceso dependiente del calcio citosólico. La secreción tiene una gran importancia funcional, ya que amplía la respuesta inicial a los agonistas promoviendo el reclutamiento y activación de otras

plaquetas. Entre las sustancias liberadas por los gránulos  $\alpha$  plaquetarios destacan ADP, adenosintrifosfato (ATP), serotonina y calcio. En los últimos años ha cobrado especial relevancia el papel de polifosfatos plaquetarios como un nexo entre la hemostasia primaria y secundaria, así como la liberación de mediadores proinflamatorios e interacciones con leucocitos, indicando un papel de las plaquetas más allá de la hemostasia.

**Consolidación del tapón hemostático.** La activación plaquetaria libera factores de la coagulación contenidos en sus gránulos y convierte la membrana en una superficie procoagulante que contribuye a la generación de trombina y propagación de la cascada de la coagulación. Para que el proceso hemostático se produzca de manera efectiva, la secuencia de interacciones entre proteínas plaquetarias, plasmáticas y vasculares debe producirse de manera equilibrada. Alteraciones en la regulación de los mecanismos implicados en la hemostasia primaria pueden dar lugar a episodios hemorrágicos.

## FASE PLASMÁTICA

En los últimos años se ha intentado explicar la coagulación *in vivo* mediante un modelo celular atribuyendo a la célula un papel fundamental y se deja al sistema de contacto que explique la coagulación de la sangre pero *in vitro*; además, se discute otro modelo llamado micropartículas.

### MODELOS DEL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

**Modelo celular de la hemostasia (Hoffman).** Propone que la coagulación ocurre en tres fases superpuestas: inicial o iniciación, amplificación y propagación (Fig. N° 1, 2 y 3).

**Iniciación.** El principal iniciador fisiológico de la coagulación es el factor tisular (FT), y ocurre en todas aquellas células que presenten este factor (es una proteína integral de la membrana). El FT se encuentra presente en células extravasculares como los fibroblastos, la membrana de la célula endotelial y los monocitos. En condiciones normales, el FT no se expresa, pero al producirse un daño endotelial por acción de estímulos físicos o químicos se favorece su expresión. El FT se une al FVII y es activado por diferentes proteasas a FVIIa, formándose el complejo FT-FVIIa, el cual activa el FIX a FIXa y el FX a FXa. El factor Xa puede activar el FV a FVa;

además, el factor Xa, que permanece sobre la superficie celular, se une al FVa formando el denominado complejo “protrombinasa” que cliva la protrombina para generar trombina en pequeñas cantidades, muy importante esta para la activación de más FV, FVIII y plaquetas presentes en la siguiente fase de ampliación. El factor Xa que se libera de la superficie celular pierde su entorno protector de la célula y es rápidamente inhibido por la antitrombina (AT) y por el inhibidor del factor tisular (TFPI) (Fig. N° 1).

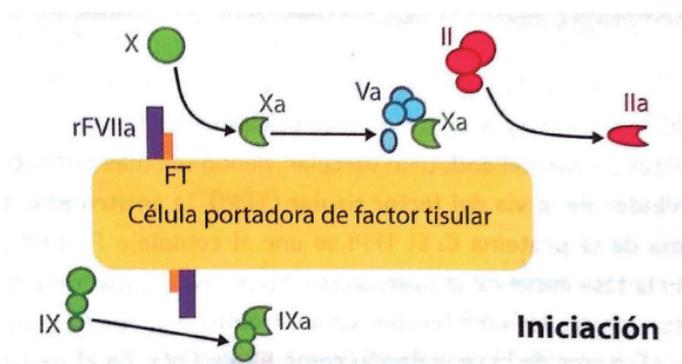


FIGURA N° 1. Fase de iniciación (Gutiérrez Isauro. *La fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico*. 1ª Ed. México: Panamericana; 2011)

**Ampliación.** La ruptura del vaso permite que las plaquetas y los factores plasmáticos entren en contacto con la matriz extravascular; así, las plaquetas se adhieren a los elementos que conforman la matriz, como el colágeno mediante el FvW al sitio de la lesión, allí se activan parcialmente y se ubican en el sitio de exposición del FT.

Las pequeñas cantidades de trombina, generada sobre las células portadoras de FT, amplían el proceso procoagulante, por tres mecanismos

1. Aumentan la adhesión plaquetaria
2. Producen la activación plaquetaria y la agregación irreversible exponiendo receptores como el complejo glicoproteico GPIIb/IIIa y la liberación de elementos intraplaquetarios que consolidan el tapón hemostático
3. Estas pequeñas cantidades de trombina son suficientes para activar al FV (plasmático e intraplaquetario liberado por los gránulos alfa) a FVa, el FVIII a FVIIIa y el FXI a FXIa.

Una vez que la trombina se une a receptores plaquetarios como PAR (receptores activados de proteasas), receptores no PAR (GIIb/IX), desencadena las acciones ya mencionadas, favorece el ensamblaje de los complejos procoagulantes “tenasa” y “protrombinasa”, sobre la superficie plaquetaria e inicia así la fase de propagación; la cual genera suficiente cantidad de trombina (Fig. N° 2).

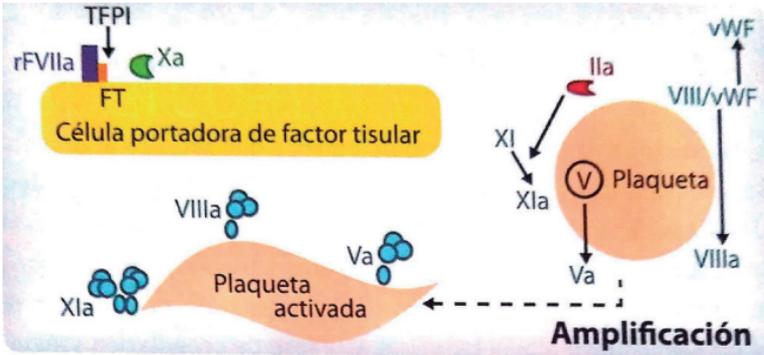


FIGURA N° 2. Fase de amplificación. (Gutiérrez Isauro. La fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico. 1° Ed. México: Panamericana; 2011)

**Propagación.** En la fase anterior, las pequeñas cantidades de trombina iniciaron la activación plaquetaria, con la consecuente liberación del contenido de los gránulos alfa de las plaquetas hacia el medio circundante y la reacción “flip-flop” (que involucra los fosfolípidos de la membrana). En la reacción “flip-flop”, las plaquetas pueden reordenar su membrana de forma que los fosfolípidos como la *fosfatidilserina*, localizada en el interior de la célula, aparezca hacia el exterior, la cual sirve de anclaje mediante los iones  $Ca^{2+}$  para los complejos procoagulantes “tenasa” (IXa/VIIIa) y “protrombinasa” (Xa/Va).

Hay que recordar que las superficies aniónicas no solo se expresan en las membranas plaquetarias, sino que también están en otras superficies celulares, restos celulares y componentes del endotelio. En el proceso de activación plaquetaria, además de la exposición de *fosfatidilserina* se activan otros receptores de superficie; de ahí que se considere actualmente que los receptores específicos de la superficie plaquetaria coordinan el ensamblaje de los complejos procoagulantes (Fig. N° 3).

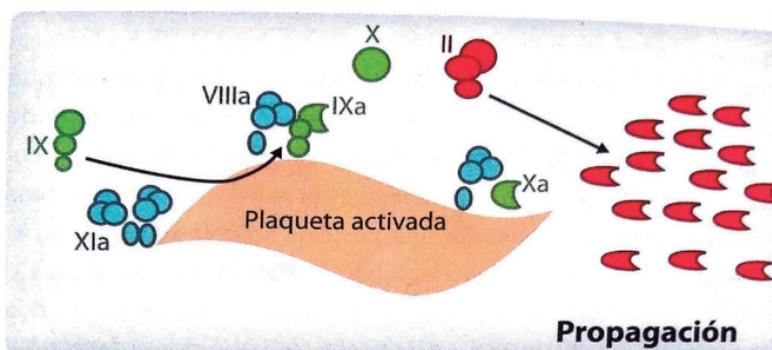


FIGURA N° 3. Fase de propagación. (Gutiérrez Isauro. *La fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico*. 1° Ed. México: Panamericana; 2011)

Así, cuando el factor IXa llega a la superficie plaquetaria forma el complejo tenasa junto al factor VIIIa. Este factor IXa proviene de 2 mecanismos

1. Activación del FIX por FT/FVIIa sobre la célula portadora de FT y difusión del FIXa hacia la superficie plaquetaria (este factor no es inhibido por la antitrombina u otros inhibidores circulantes).
2. Activación del FIX por el FXIa mediante dos vías, la primera de las cuales sería la unión del FXI a las plaquetas y su activación por la trombina generando FIX, y la segunda es la activación del FXI a través de la fase de contacto de la coagulación (vía intrínseca).

Una vez ensamblado el complejo FIX/VIIIa sobre la superficie plaquetaria, el FX es activado a FXa y junto a su cofactor FVa forman el complejo “protrombinasa” produciendo lo que se denomina “*el estallido*” de trombina en cantidades suficientes para formar el coágulo de fibrina. El modelo celular presentado no considera la activación del sistema de coagulación a partir de la denominada “fase de contacto” (modelo tradicional de las vías extrínsecas e intrínsecas), sino que ocurre simultáneamente con la iniciada por el FT, pero a diferente velocidad.

**Modelo de contacto de la hemostasia (Biggs and Douglas).** El sistema de contacto está formado por FXII, precalicreína (PK), FXI y quinínogeno de alto peso molecular (HMWK). El sistema de contacto explica la coagulación de la sangre *in vitro* (Fig. N° 2). La

unión del factor XII plasmático a superficies cargadas negativamente induce una autoactivación que desencadena la activación del sistema de contacto. El factor XIIa adquiere actividad proteolítica, siendo sus sustratos principales el FXI y precalicreína para generar FXIa y calicreína (K). El FXI y PK están en el plasma formando un complejo con el HMWK, que también tiene afinidad por superficies cargadas negativamente, por tanto actúa como cofactor y facilita la interacción de la enzima (FXIIa) con los sustratos (FXI y PK) (Fig. N° 4)

La calicreína generada puede activar más FXII y también hidrolizar al HMWK liberando un fragmento llamado bradiquinina y dejando el resto de la molécula como un quinínogeno activo de menor peso molecular, con mayor afinidad de unión a superficies con cargas negativas y, por tanto, mayor fijación de los sustratos para el FXIIa. La bradiquinina es un mediador vasoactivo y proinflamatorio que induce la liberación de t-PA y prostaciclina de la célula endotelial, por tanto, el FXI se activa por la trombina en un “feed-back” positivo y también por el sistema de contacto.

El FXIa convierte al FIX en IXa, el cual, junto a su cofactor VIIIa, activa al FX a FXa. Esta última activación también se produce por acción del FT-FVIIa, pero la ejercida por el complejo FIXa-FVIIIa es de mayor eficacia. De aquí surge la importancia del déficit de FVIII y FIX, responsables de la hemofilia A y B respectivamente.

Se conocen deficiencias en las proteínas involucradas en el sistema de contacto (PK, HMWK, FXII), las cuales no están asociadas a episodios de sangrado. Finalmente, la trombina generada por el complejo protrombinasa cliva los fibrinopéptidos A y B del fibrinógeno generando una red de fibrina que inicialmente es soluble y por acción del FXIIIa (una transglutaminasa), y en presencia de  $Ca^{2+}$  se transforma en fibrina insoluble que es el coágulo estable (la misma trombina es la que activa al FXIII a FXIIIa).

**Formación de la fibrina.** La conversión de fibrinógeno en fibrina se produce en 3 etapas:

1. Acción de la trombina sobre el fibrinógeno con generación de los fibrinopéptidos A y B y monómeros de fibrina
2. Polimerización espontánea de los monómeros de fibrina

3. Estabilización del coágulo de fibrina por formación de enlaces covalentes entre los monómeros de fibrina gracias a la acción de una transglutaminasa, el factor XIIIa.

**Inhibidores fisiológicos.** La activación del sistema de coagulación debe estar regulada por otro sistema el de los inhibidores fisiológicos. Los más importantes son el TFPI (inhibe el complejo FT-VIIa y el FXa), la antitrombina (inhibe la trombina, FXa, FIXa, FXIa, FXIIa), el cofactor II de la heparina (inhibe la trombina), el C1-inhibidor (inhibe FXIIa, FXIa, calicreína), el sistema trombo-modulina PC-PS (inhibe FV, FVa, FVIIIa). Ya una vez conformado el coágulo y localizado en el sitio de la lesión, el sistema plasminógeno-plasmina se encarga de su disolución, que actúa como un sistema fibrinolítico y facilita la reparación del vaso.

**Fibrinolisis.** Es un proceso enzimático compuesto por una serie de activadores e inhibidores que regulan la conversión de la proenzima circulante, plasminógeno, en la enzima activa, plasmina, la cual produce finalmente la lisis de la fibrina. Para eso es necesario el concurso de los activadores del plasminógeno como el activador de tipo tisular (t-PA) de naturaleza endotelial o activadores tipo uroquinasa (u-PA). La plasmina circulante produce una proteólisis parcial del fibrinógeno y fibrina generando los productos de degradación del fibrinógeno PDF y dímero D (DD) respectivamente. El sistema fibrinolítico posee sus propios mecanismos de regulación: el PAI-1 que inhibe los activadores del plasminógeno, y la  $\alpha$ 2-antiplasmina que inhibe la plasmina y el TAFI, inhibidor fibrinolítico activado por trombina.

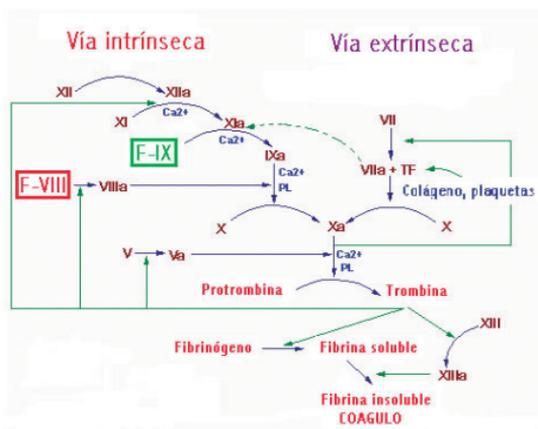


FIGURA N° 4. Modelo de contacto de la hemostasia (Biggs and Douglas)

**Sistema de micropartículas. Activación del sistema de la coagulación.** Por consenso internacional (2004) se definen las micropartículas como partículas plasmáticas menores a  $1 \mu$  de diámetro portadoras de antígenos de superficie de sus células de origen, es decir, sus características proteómicas y receptores de superficie. Son fragmentos celulares que se encuentran circulando y se originan a partir de células endoteliales, plaquetas, eritrocitos y monocitos. Cuando estas células son activadas por estímulos físicos o químicos (hipoxia, estrés, IL-6, TNF $\alpha$ ) se produce una reorganización del citoesqueleto de la membrana con la consiguiente formación de vesículas y liberación de las micropartículas, es decir, durante su formación se modifica la bicapa lipídica de la membrana, exponiendo una superficie rica en fosfolípidos cargados negativamente (micropartículas), las cuales constituyen el soporte para la unión de los factores y complejos de la coagulación (función de las plaquetas).

Se ha demostrado que las micropartículas pueden expresar factor tisular (actividad procoagulante), por lo cual pueden iniciar y mantener la coagulación, ya no solo en el sitio de la injuria, sino donde se localizan estas micropartículas (endotelio, plaquetas, leucocitos).

## HEMOSTASIA NEONATAL

El desarrollo del sistema hemostático humano comienza en el útero y continúa después del nacimiento. Los factores de la coagulación son macroproteínas, que no cruzan la placenta durante la vida intrauterina pero son producidas por el feto desde la embriogénesis, es decir, entre las 5 y 10 semanas de edad gestacional. Las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación (procoagulantes, anticoagulantes, inhibidores, fibrinolíticos y plaquetas) del recién nacido pretérmino (RNpt) y del recién nacido a término (RNT) difieren de los del adulto y aumentan gradualmente con la edad gestacional. A pesar de estas diferencias es poco frecuente que un recién nacido (RN) sano presente trastornos de hipocoagulabilidad o hipercoagulabilidad, ya que cursa con un estado de equilibrio hemostático (fisiológico) y, por ende mantienen una hemostasia adecuada en el recién nacido a término.

Las diferencias entre los factores de la coagulación de adultos, RNpt y RNT no son homogéneas, y entre ellas tenemos:

Las concentraciones plasmáticas de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y de los factores de contacto (XI y XII) son menores del 70% con respecto al adulto y aún más bajos en los recién nacidos de menor edad gestacional.

Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, factor V, factor VIII, factor Von Willebrand y factor XIII son normales o más altas que los rangos de referencia del adulto.

El conteo de plaquetas está dentro del rango de referencia del adulto. Sin embargo, los estudios de la función plaquetaria evidencian que la misma está disminuida cuando se coteja con la función plaquetaria de los adultos.

Todos los componentes de la fibrinólisis también están presentes al nacimiento. Los niveles plasmáticos de los inhibidores de la coagulación en los recién nacidos difieren del adulto en lo siguiente:

La concentración plasmática de antitrombina y el cofactor II de la heparina está disminuida en relación con los valores de referencia de los adultos.

La concentración plasmática de proteína C y S también está disminuida al nacimiento y se mantiene bajo durante la primera semana de vida.

El plasminógeno está reducido en un 50%, lo cual resulta en un estado hipofibrinolítico que favorece la trombosis. El aumento de la coagulabilidad de la sangre neonatal y fetal también se ha relacionado con un aumento de los niveles de factor tisular, junto con una disminución relativa de los inhibidores del factor tisular y antitrombina.

Se han propuesto como posibles mecanismos para explicar las diferencias fisiológicas del sistema de coagulación en los recién nacidos, la disminución de la síntesis, el aumento del aclaramiento o un consumo aumentado de los factores de la coagulación. Los estudios de la síntesis de los factores de coagulación VII, VIII, IX, X y fibrinógeno en hepatocitos de embriones de 5 a 10 semanas de edad gestacional, fetos y adultos mediante la transcripción de RNAm sugieren que las diferencias en síntesis de los factores de coagulación pueden explicar estas diferencias solo en forma parcial. El aclaramiento de estas proteínas es más rápido en los neonatos que en los adultos. Por otra parte, el consumo de los productos de la

coagulación parece ser autolimitado y es probable que no contribuya a la disminución plasmática de estos factores.

En resumen, cuando se evalúa la hemostasia en un recién nacido pretérmino hay que tener presente que la hemostasia fetal es un sistema dinámico que depende de la edad gestacional y de la edad postnatal. Después del nacimiento, el sistema de coagulación del recién nacido a término y del pretérmino se desarrolla gradualmente hasta ser similar al del adulto alrededor de los 6 meses de vida. La Asociación Británica de Medicina Perinatal ha hecho una encuesta que pone de manifiesto las diferencias a la hora de interpretar y tratar las alteraciones de la coagulación en los recién nacidos de pretérmino y sugiere la necesidad de un consenso sobre cuáles serían los valores de referencia basados en la edad gestacional y postnatal, y establecer de esta forma guías de tratamiento sólidos.

## REFERENCIAS

- BUTENAS S, OFFEO T, MANN KG. Tissue factor activity and function in blood coagulation. *Thromb Res.* 2008; 122 : S42-6.
- CHAPIN JC, HAJJAR KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29: 17-24.
- COPPOLA A, MORFINI M, CIMINO E, TUFANO A, CERBONE AM, DI MINNO G. Current and evolving features in the clinical management of hemophilia. *Blood Rev.* 2014; 12(suppl 3): s554-62.
- FURIE B, FURIE BC. Mechanism of thrombosis formation. *N Engl J Med.* 2008; 359(9): 938-49.
- FEDERICI AB. Clinical and laboratory diagnosis of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014; 1: 524-30.
- FLOOD VH. New insights into genotype and phenotype of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014; 1: 531-5.

- GAILANI D, RENNÉ T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 2507-2513.
- HOFFMAN M, MONROE DM. Coagulation 2006 a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21: 1-11.
- KORDICH LC. Concepto actual del sistema de coagulación. *ICLIAD.* 2009; 50 (sup.2)35-38.
- LEMUS-VARELA, MARÍA L, GOLOMBEK SERGIO G, SOLA AUGUSTO. Manual práctico para la toma de decisiones en hematología neonatal. 1ª ed. Buenos Aires: Edime, Ediciones Médicas, 2011.
- MITTAL N, PEDERSEN R, JAMES P, SHOTT S, VALENTINO LA. Utility of a Pediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. *Haemophilia.* 2015; 21: 806-11.
- MONROE DM, HOFFMAN M. ¿What does it take to make the perfect clot?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26(1): 41-48.
- MCNINCH A. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993, 94 and 2001-02. *Arch Dis Child.* 2007; 92(9): 759-66.
- MOREL O, TOTI F, HUGEL B, BAKOUBOULA B, CAMOIN-JAU L. Procoagulant Microparticles Disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26(12): 2594-2604.
- MACKMAN N. Role of tissue factor in homeostasis and thrombosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 36(2): 104-7.
- NGO JC, HUANG MM, ROTH DA. Crystal structure of human factor VIII implications for the formation of the factor IXa-factor VIIIa complex. *Structure.* 2008; 16: 597-606.
- SCOTT JP, RAFFINI LJ, MONTGOMERY RR, Flood VH. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Gemme JW, Schor NF, Behrman RE, eds.

Nelson Textbook of Pediatrics, 20 ed. Elsevier; 2016.  
p. 2379-408.

TESSELAAR ME, ROMJIM FP, VAN DER LINDEN IK. Microparticle-associated tissue factor activity a link between cancer and thrombosis ?. J Thromb Haemost. 2007; 5: 520-527.

## SÍNDROME PURPÚRICO

La normalidad y el equilibrio del sistema hemostático están conformados por los compartimientos vascular, plaquetario y plasmático; ellos son la clave de una correcta hemostasia para la formación del coágulo de fibrina, cuya finalidad es impedir la extravasación sanguínea del lecho vascular. Con base en esto es importante diferenciar dos conceptos de uso frecuente en la práctica clínica, la hemorragia y la diátesis hemorrágica.

**Hemorragia.** Es una extravasación aguda, subaguda o crónica de sangre del torrente sanguíneo y necesariamente no está relacionada con defectos en la hemostasia, por ej., la hemorragia digestiva superior por úlcera gástrica.

**Diátesis hemorrágica.** Son las condiciones que confieren al paciente la potencialidad de sangrar más que una persona normal en situaciones clínicas comparables; se incluyen los trastornos (adquiridos o hereditarios) de la hemostasia primaria o secundaria. Los *trastornos de la hemostasia primaria* se deben a una alteración vascular o plaquetaria, cuya expresión semiológica es el sangrado cutáneomucoso en forma de petequias y equimosis, conocido como *púrpura* o *síndrome purpúrico*. Los *trastornos de la hemostasia secundaria* aparecen como consecuencia del déficit de los factores plasmáticos de la coagulación, y los hallazgos semiológicos más significativos son los hematomas musculares, la hemartrosis y las hemorragias de órganos viscerales.

Las *petequias* son pequeñas hemorragias capilares, usualmente puntiformes; predominan en las zonas de mayor presión y estasis (miembros inferiores) y se caracterizan por no desaparecer a la digitopresión de la piel y pueden presentarse en las mucosas (Fig. N° 1). Cuando se afecta el compartimiento vascular, el trastorno se denomina *vasculitis*, caracterizada por una púrpura que suele ser palpable, no desaparece a la digitopresión y es denominada “púrpura

palpable” (Fig. N° 2). La *equimosis* es una extravasación sanguínea, se acumula en la piel y mucosas; es de apariencia macular y mayor de un centímetro de diámetro. La presencia de petequias y equimosis tienen un significado patológico cuando aparecen espontáneamente, es decir, no está relacionada con traumatismos (Fig. N° 3).



FIGURA N° 1. Petequias



FIGURA N° 2. Vasculitis



FIGURA N° 3. Equimosis

Las pérdidas sanguíneas espontáneas, sobre todo por las mucosas, como las gingivorragias y epistaxis, sugieren anomalías tanto cualitativas como cuantitativas de las plaquetas, mientras que las hemorragias gastrointestinales y genitourinarios se presentan por trastornos plasmáticos de la coagulación; en estos puede haber sangrados cutáneomucosos como, p. ej., los hemofílicos, que frecuentemente presentan hematuria, y pacientes con otros defectos en los factores plasmáticos de la coagulación pueden presentar epistaxis y metrorragias como en la enfermedad de von Willebrand. *Desde el punto de vista práctico y semiológico, la presencia de petequias y equimosis (síndrome purpúrico) orienta a un trastorno plaquetario y vascular, y los hematomas y hemartrosis a un compromiso plasmático de la coagulación.*

## PÚRPURAS POR ALTERACIÓN DEL COMPARTIMIENTO VASCULAR

El endotelio vascular no solo funciona como una capa monoce-lular semipermeable de células endoteliales, sino como una compleja estructura funcional que recubre todo el interior de los vasos sanguíneos y de los componentes vasculares propios del hígado, bazo y ganglios linfáticos. El endotelio vascular consiste en una masa de  $10^{12}$  células para el adulto normal, con una superficie mayor de  $1.000 \text{ m}^2$ , y por sus múltiples funciones de síntesis constituye un órgano paracrino en el hombre. Para comprender por qué se producen los trastornos de la hemostasia es imprescindible conocer la estructura y funciones del endotelio vascular.

**Estructura del endotelio vascular.** La estructura de los vasos varía según su localización en el aparato circulatorio. Todos los vasos sanguíneos están revestidos por una capa de células endoteliales estrechamente unidas (monocapa), excepto el endotelio, fenestrado de los sinusoides del hígado y bazo, relacionado con las necesidades de transporte de estos órganos. La estructura subendotelial de los vasos sanguíneos también varía según sus necesidades funcionales, así, tenemos las arterias, que resisten elevadas presiones intraluminales, cuentan con paredes musculares de mayor grosor y una lámina interna bien definida, y que se contraen con mayor rapidez cuando se lesionan para disminuir o detener el sangrado, promover la adhesión plaquetaria y la formación de trombos. En el sistema venoso, de menor presión, la cantidad de células del músculo liso, el tejido elástico y las fibras de colágeno disminuyen de manera proporcional, lo que los hace más propensos a las lesiones, y la hemostasia, en buena medida depende de la activación del compartimiento plasmático de la coagulación para generar trombina. Por el contrario, la lesión capilar genera menor hemorragia, carece de capa muscular, existe un esfínter "precapilar" y en su reparación participa el compartimiento plaquetario de la hemostasia.

**Funciones del endotelio vascular.** El endotelio interviene en la síntesis de mediadores que interactúan entre los componentes sanguíneos y la pared vascular, en la migración de los leucocitos fuera de la circulación hacia los tejidos y en la estructura y función del endotelio.

1. *Síntesis de mediadores de interacción entre los componentes sanguíneos y la pared vascular.* Son, entre otros, la prostaciclina

(PGI<sub>1</sub>), el sulfato de heparán, el activador tisular del plasminógeno (t-PA), la trombomodulina y la *ADP-asa*, y todos ellos actúan contrarrestando la activación plaquetaria y la formación del coágulo para mantener la sangre en su estado fluido.

2. *Migración de leucocitos fuera de la circulación hacia los tejidos.* Se hace a través de las integrinas  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , las selectinas y el receptor similar a Ig, PECAM-1.
3. *Estructura y función del endotelio.* Incluye la producción de los componentes de la matriz subendotelial (por ej., elastina, laminina, tromboespondina, fibronectina y varios tipos de colágeno). Además, las células endoteliales controlan el tono de la pared vascular por secreción continua de prostaciclina y óxido nítrico, sustancias que se difunden hacia la pared vascular y actúan como potentes relajantes del músculo liso. La pérdida de la producción de óxido nítrico por lesión en las células endoteliales induce vasoespasmo. De igual modo, la prostaciclina y el óxido nítrico son liberados a la circulación capilar, en donde inducen vasodilatación.

A continuación se describe la clasificación de la púrpura vascular según su etiopatogenia y patologías más relevantes.

1. **Púrpuras vasculares de origen primario.** *Congénitas.* Trastornos del tejido conectivo, enfermedad Rendú -Osler-Weber, síndrome de Kassabach-Merrit.

*Adquiridas.* Púrpura simple (estrogénica) y senil (Bateman), púrpura pigmentaria.

2. **Púrpuras vasculares de origen secundario.** *Inmunológicas.* Púrpura de Henoch-Shönlein, autoeritrocítica, LES, artritis reumatoide, poliarteritis nudosa sensibilidad al ADN y drogas. *No inmunológicas.* Metabólicas, facticias, fulminantes, mecánicas (púrpura ortostática, púrpura ficticia o autoprovocada, disproteinémicas, crioglobulinemias y púrpura hiperglobulinémica de Waldenström

**PÚRPURA DE HENOCH-SHÖNLEIN.** Es un síndrome adquirido que se presenta a cualquier edad y en ambos sexos; comprende una vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños provocada por la acción de diversos antígenos como toxinas (bacterias, animales), vacunas etc., mediante una reacción de hipersensibilidad

tipo III, por la cual los complejos inmunes  $IgA_1$  se depositan básicamente en los vasos de la piel, articulaciones, serosa del tubo digestivo y riñón; en los vasos sanguíneos se produce una reacción inflamatoria con aumento de la permeabilidad vascular en dichos órganos. Las principales causas asociadas a esta vasculitis son las infecciones bacterianas (*streptococcus beta hemolítico*), los alimentos, vacunas, picaduras de insectos y fármacos.

La púrpura de Henoch-Shönlein se presenta por lo general con la siguiente triada: erupción cutánea purpúrica palpable, dolor abdominal y artralgias. De un 2 al 5% puede complicarse con glomerulonefritis aguda o crónica progresiva. Cuando el paciente presenta dolor abdominal y artralgias se llama síndrome de Henoch-Shönlein, si el síntoma predominante es dolor abdominal se denomina síndrome de Henoch, y si son las artralgias síndrome de Shönlein.

1. *Erupción purpúrica*. La lesión cutánea consiste en una maculopápula eritematosa, en ocasiones pruriginosa, autolimitada (6-8 semanas) que puede ir desde lesiones aisladas de unos milímetros hasta la confluencia de varias de ellas. De acuerdo con la edad del paciente, la erupción posee dos tipos de distribución. En los pacientes pediátricos, las lesiones aparecen principalmente en la región glútea o en el dorso, aunque pueden presentarse en los miembros superiores, tronco, cuello y, rara vez, en la cara. Por el contrario, en los pacientes adultos, la distribución de las lesiones son simétricas y centripetas. Se inician en el dorso de ambos pies, ascienden y en varios días se localizan en tobillos, piernas, muslos y se detienen tanto en la región inguinal como glútea; rara vez llegan al tronco o las extremidades superiores y respetan el cuello y la cabeza. Cuando se presenta en pacientes encamados, las lesiones se localizan en la región dorsal (Fig. N° 4).

Por tratarse de una vasculitis, estas lesiones desaparecen con digitopresión, aunque la extravasación posterior de glóbulos rojos produce petequias o pequeñas equimosis que no desaparecen a la digitopresión y finalmente cambian de un color rojo al ocre hasta desaparecer. En pocas ocasiones, por una trombosis capilar dejan como secuela pequeñas úlceras que cicatrizan posteriormente.



FIGURA N° 4. Púrpura de Henoch-Shönlein: erupción purpúrica (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

2. *Dolor abdominal.* Son frecuentes las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal de tipo cólico, que puede confundirse con un “abdomen agudo” y generalmente se resuelve con tratamiento sintomático. En ocasiones se complican con lesiones necrotizantes, perforación intestinal y vólvulos o intususcepciones que ameritan resolución quirúrgica.
3. *Artralgias.* Son frecuentes los signos de flogosis en las grandes articulaciones; son simétricas y migratorias como en la fiebre reumática.

El diagnóstico de la púrpura de Henoch-Shönlein es clínico, hematológico e histológico. El hematocrito, la hemoglobina, los reticulocitos y las plaquetas (cantidad y morfología) son normales. Existe una leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda; las manifestaciones dependen del órgano afectado, por ej., renal (hematuria, albuminuria, IRA) o digestivo (dolor abdominal, náuseas, diarrea, hematemesis y melenas). La biopsia de piel con inmunofluorescencia demuestra los depósitos de complejos inmunes de IgA alrededor de los vasos, razón por la que se conoce como vasculitis leucocitoclástica. El término ‘leucocitoclástica’ hace referencia al polvillo nuclear que se origina por la degranulación y la fragmentación de los neutrófilos.

**Criterios diagnósticos.** Púrpura palpable y uno de los siguientes: dolor abdominal difuso, artritis o artralgias, proteinuria o hematuria y biopsia cutánea con depósitos de IgA.

**Diagnóstico diferencial.** Vasculitis por hipersensibilidad (edad >16 años, asociados a fármacos, púrpura palpable, exantema maculopapular y biopsia cutánea demuestra neutrofilia alrededor de las arteriolas y vénulas), poliarteritis microscópica y la vasculitis crioglobulinémica (púrpura palpable, artralgias y debilidad generalizada), síndrome de Finkelstein o edema hemorrágico agudo del lactante (es una vasculitis leucocitoclástica postinfecciosa limitada a la piel y característica del lactante, con lesiones urticariales purpúricas distribuidas en forma predominante en cara y extremidades, asociadas a buen estado general del paciente).

**PÚRPURA SIMPLE O ESTROGÉNICA.** Es un trastorno adquirido que predomina en mujeres nulíparas. Cursa con hiperestrogenismo que induce la proliferación vascular, además de obesidad, trastornos menstruales, gingivorragias y gran tendencia a las várices en los miembros inferiores. Por lo general está asociada a actividades laborales que requieren del paciente muchas horas en pie, como empleadas de tiendas (mostradoras), enfermeras, aseo-doras y médicos. Las lesiones aparecen en la cara anterior de los muslos como dilataciones vasculares o telangiectasias, no son pruriginosas, en ocasiones se rompen y forman equimosis conocidas como “pellizcos del diablo”. El diagnóstico es clínico y desde el punto de vista de laboratorio, los niveles de estrógeno pueden estar aumentados. El tratamiento consiste en normalizar los niveles de estrógenos, así como controlar el peso, evitar el uso de ropa muy ajustada y el permanecer de pie (Fig. N° 5).



FIGURA N° 5. Púrpura simple (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**PÚRPURA SENIL.** Conocida como púrpura de Bateman, es adquirida, se presenta en la edad avanzada y es crónica con exacerbaciones y remisiones espontáneas. Está asociada a pérdida o disfunción de los tejidos subcutáneos como el graso, colágeno y elastina, así como un aumento en la fragilidad capilar. Se caracteriza por lesiones equimóticas, distribuidas clásicamente en la parte radial del antebrazo, dorso de las manos y cuello, áreas sujetas a hiperextensión y a mínimos traumatismos (rascado) que producen extravasación de sangre (Fig. N° 6).



FIGURA N° 6. Púrpura senil (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

### PÚRPURA PIGMENTARIA

Representan un grupo de enfermedades dermatológicas de morfología variada que se caracterizan por presentar lesiones purpúricas, secundarias a un daño de la pared capilar (infiltrado linfomononuclear perivascular, extravasación hemática y depósito de hemosiderina) sin que se exista una verdadera vasculitis leucocitoclástica. La forma más frecuente es la enfermedad de Schamberg, que afecta por lo general a adolescentes y adultos jóvenes, en la que las lesiones purpúricas se distribuyen en forma simétrica y centripetas de predominio en las extremidades inferiores (donde es mayor la presión hidrostática sobre las vénulas postcapilares) por lo general asociadas a una etiología medicamentosa y de resolución espontánea (Fig. N° 7).



FIGURA N° 7. Púrpura pigmentaria (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**PÚRPURA DE EHRLES-DANLOS.** Es un trastorno hereditario autosómico dominante que cursa con un defecto en la formación del colágeno y la elastina de manera que las plaquetas no se adhieran al subendotelio lesionado, con alteraciones en la hemostasia primaria. De igual forma cursa con las manifestaciones propias de esta enfermedad como hiperlaxitud articular y cutánea, pseudotumores y *pectun excavatum* (Fig. N° 8).



FIGURA N° 8. Púrpura de Ehrles-Danlos (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**ENFERMEDAD DE RENDÚ-OSLER-WEBER.** Es un trastorno hereditario de carácter autosómico dominante; el gen se localiza en el cromosoma 9q33-34, en donde se encuentra el locus de la endogлина, glicoproteína que integra la membrana de las células endoteliales de los capilares, vénulas y arteriolas. Las lesiones características son dilataciones capilares postvenulares que forman microaneurismas, y cuando son múltiples que parten de un origen común originan arañas de 1-3 mm en la piel y mucosas, son planas y desaparecen a la digitopresión. Estas lesiones pueden presentarse en tres formas:

1. Cuando las lesiones aparecen en la infancia, predominan en la mucosa nasal y originan epistaxis, que disminuye en la juventud y mejora en la edad adulta y la vejez.
2. Cuando se presentan en el aparato digestivo originan microhemorragias que llevan al paciente a una anemia microcítica hipocrómica por déficit de hierro. Estas lesiones pueden pasar inadvertidas en la niñez y aparecer en la edad adulta para intensificarse en la vejez.
3. La enfermedad, no solamente se limita a la piel y las mucosas, sino que puede afectar cualquier órgano, de ahí que las telangiectasias en pulmón e hígado pueden llegar a formar grandes fistulas arteriovenosas con lesiones que podrían llevar a hemorragias que comprometen la vida del paciente.

El diagnóstico de esta enfermedad es clínico por la presencia de lesiones en piel y mucosas; desde el punto de vista de laboratorio no hay alteraciones en la hemostasia primaria ni en la secundaria. No existe un tratamiento definitivo, solo sintomático cuando se presenta el sangrado: taponamiento nasal y lubricantes nasales para evitar la resequeidad de la mucosa y, en los casos severos cauterización del vaso sangrante. También se han empleado antifibrinolíticos y sales de hierro en casos que exista anemia por déficit de hierro (Fig. N° 9).



FIGURA N° 9. Enfermedad de Rendú-Osler-Weber (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**ESCORBUTO.** La importancia de la vitamina C en la biosíntesis del colágeno se ilustra en forma espectacular en el paciente con escorbuto. La lesión patognomónica de la enfermedad tiene el aspecto de hemorragias perifoliculares que rodean individualmente a cada cabello deformado proporcionando la apariencia de sacacorchos. En sí, las manifestaciones hemorrágicas incluyen la tríada de sangrado por la encía, equimosis diseminadas en la cara interna de los muslos (distribución en silla de montar) y los sangrados perifoliculares ya mencionados. También es factible apreciar sangrados intramusculares y subperiósticos profundos. Además, estos pacientes presentan una pérdida importante de peso y trastornos en la marcha. El mecanismo fisiopatológico es la ausencia de hidroxilación del colágeno, que lleva a la degeneración del tejido conectivo y anomalías de las células endoteliales con el consecuente aumento de la fragilidad capilar y permeabilidad vascular (Fig. N° 10).



FIGURA N° 10. Escorbuto (Cortesía de la Unidad de Hematología IHULA. Mérida. Venezuela)

**PÚRPURA POR AUMENTO DE LA PRESIÓN CAPILAR (MECÁNICA).** También conocidas como “petequias del esfuerzo”, son lesiones petequiales que aparecen en la conjuntiva, en la región facial y región superior del tórax como consecuencia de esfuerzos como la tos y el llanto en la edad pediátrica. Por el contrario, en la población adulta (vejez) aparecen en la región pélvica y son desencadenadas también por el esfuerzo. El mecanismo fisiopatológico consiste en un aumento de la presión venosa transmitido retrógradamente al frágil lecho capilar dérmico, produciendo extravasación sanguínea (Fig. N° 11).



FIGURA N° 11. Púrpura por aumento de la presión capilar (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**PÚRPURAS POR ALTERACIÓN EN EL COMPARTIMIENTO PLAQUETARIO.** La púrpura relacionada con la alteración del compartimiento plaquetario se divide desde el punto de vista didáctico en dos grandes grupos según la cantidad o calidad de las plaquetas; cuando está alterada la calidad se denomina trastorno de la función de las plaquetas o trombocitopatía, y cuando está alterada la cantidad se denomina trastorno cuantitativo de las plaquetas o trombocitopenia.

### TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Los pacientes con púrpura por trastornos cualitativos de las plaquetas o trombocitopatía presentan todas las lesiones hemorrágicas observadas en la púrpura trombocitopénica (petequias, equimosis y sangrados espontáneos o activos como gingivorragias, hematemesis y hematuria). La diferencia estriba en que el número de plaquetas es normal y pueden ser hereditarias o adquiridas.

Previo al estudio de las púrpuras no trombocitopénicas se deben definir y aclarar los términos tromboastenia, trombocitopatía y trombopatía, ya que el estudio de estos trastornos se ve complicado por la utilización inadecuada de este término. El término *tromboastenia* se emplea en los trastornos de las plaquetas caracterizados por la retracción anormal del coágulo, pero con una cantidad suficiente de fosfolípidos plaquetarios para la coagulación. La *trombocitopatía* se refiere a trastornos cualitativos en la función plaquetaria que pueden ser hereditarios y adquiridos, y *trombopatía* se refiere al trastorno en el que hay un déficit de la actividad coagulante de las plaquetas por una disminución del *factor plaquetario 3*. Estas tres alteraciones *producen el clásico síndrome purpúrico*. A continuación se analizan las características más relevantes de algunas de estas enfermedades: hereditarias y adquiridas.

*Trombocitopatías hereditarias.* Se observan en los *trastornos de la adhesión* (déficit de GP-Ib o enfermedad de Bernard-Soulier y enfermedad de von Willebrand); *trastornos en la agregación* (déficit de GPIb/IIIa o trombostenia de Glanzmann) y *trastornos en la liberación granular* (gránulos alfa o síndrome de plaquetas grises y gránulos densos (Wiskott-Aldrich y Chediak-Higashi)

*Trombocitopatías adquiridas.* La función plaquetaria se puede alterar en tres contextos clínicos: una enfermedad sistémica, una enfermedad hematopoyética o por efecto del tratamiento

farmacológico. Muchas veces, la relación es tan sólida que la sola presencia de un trastorno clínico específico o de un fármaco es suficiente para sugerir el diagnóstico, por ej., los pacientes con enfermedad renal crónica (uremia) tienen un “factor dializable” (al eliminarse con la diálisis disminuye el riesgo de diátesis hemorrágica), que interfiere en la adhesión y agregación plaquetaria; además, tienen defectos funcionales sobre el FvW y niveles elevados de  $\text{PGI}_2$ , que interfiere con la agregación plaquetaria. En las hepatopatías está alterada la GPIb. En los síndromes mieloproliferativos crónicos existen trastornos de la adhesión ( $\text{GPI}_b$ ) y en la reacción de liberación. Las paraproteínas presentes en el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström interfieren con la adhesión y agregación de las plaquetas. En la trombocitopenia esencial interfiere con la GP-Ib y la reacción de liberación, y en las hepatopatías con la GP-Ib.

De los fármacos de uso frecuente, la *aspirina* es el prototipo de agente que ocasiona un trastorno de la hemostasia primaria por alteración cualitativa de las plaquetas; su forma acetilada inhibe irreversiblemente la *ciclooxigenasa*, y como consecuencia, las plaquetas no se agregan al no sintetizarse el tromboxano  $\text{A}_2$  y no activarse la bomba de calcio que libera el contenido granular. Otro fármaco antiagregante es el *clopidogrel*, con un mecanismo de acción diferente a la aspirina, que actúa como antagonista de los receptores  $\text{P}_2\text{Y}_{12}$  del ADP plaquetario. La administración de algunos expansores plasmáticos (dextranos) interfiere con la adhesión y agregación plaquetaria.

**SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER.** Es un trastorno autosómico recesivo en la expresión de un receptor de membrana plaquetaria, GPIb, IX, V que altera la capacidad de las plaquetas de unirse al factor de von Willebrand (vW) y por ende adherirse al tejido conectivo subendotelial. Se caracteriza por una agregación anormal con ristocetina, aunque este hallazgo es similar a la enfermedad de vW, pero la respuesta de la agregación anormal no se corrige con la adición del factor vW normal. Clínicamente, los pacientes se presentan desde la niñez con epistaxis y un síndrome purpúrico. Por lo general, el tiempo de sangría es mayor de 20 minutos y obviamente con un contaje plaquetario normal. Morfológicamente, las plaquetas son grandes, con un diámetro mayor de 20  $\mu\text{m}$  (Fig. N° 12).



FIGURA N° 12. Síndrome de Bernard-Soulier (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**TROMBOASTENIA DE GLANZMANN.** Es un trastorno hereditario autosómico recesivo en el que existe un déficit cualitativo o cuantitativo de la GP-IIb/IIIa en la superficie plaquetaria, concretamente en el receptor requerido para la interacción interplaquetaria dependiente de fibrinógeno. Este trastorno de sangrado se presenta desde la lactancia como un síndrome purpúrico. Morfológicamente, las plaquetas son normales. En las pruebas de agregación, las plaquetas no se agregan en presencia de algunos de los agonistas habituales (ADP, colágeno, adrenalina, trombina), pero poseen una adecuada respuesta a la ristocetina. El diagnóstico provisional de tromboastenia de Glanzmann se puede sugerir por los siguientes análisis de laboratorio: conteo plaquetario normal, retracción del coágulo incompleta o parcial y tiempo de sangría prolongado (Fig. N° 13).



FIGURA N° 13. Tromboastenia de Glanzmann (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

**ALTERACIONES DE LA ACTIVIDAD PROCOAGULANTE.** La membrana plaquetaria constituye una superficie idónea para el ensamblaje de las proteínas de la coagulación durante la fase de propagación. Se han descrito algunas alteraciones poco frecuentes que se enumeran a continuación.

**Síndrome de Scott.** Es un déficit en las enzimas que originan la exposición de los fosfolípidos de carga negativa sobre la superficie de las plaquetas, cuya consecuencia es una disminución en la producción de la trombina. Tanto la clínica como los análisis de laboratorio son más propios de una coagulopatía que de una trombotopatía.

**Síndrome de Stormorken.** Se caracteriza por la sobreexpresión de la actividad procoagulante, pero paradójicamente no cursa con trombosis, sino con sangrado.

**ALTERACIONES DE LOS GRÁNULOS  $\alpha$ .** Los pacientes con defectos heredados en los gránulos alfa y densos de las plaquetas cursan con un síndrome purpúrico. El síndrome de plaquetas grises (gránulos alfa) presenta un sangrado leve y se diagnostica por la presencia de plaquetas grandes y de aspecto grisáceo (carencia de gránulos azurófilos) en el frotis de sangre periférica. Además, es característica la fibrosis en la MO por liberación excesiva de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Es importante señalar que el frotis de sangre periférica debe hacerse sin anticoagulante, ya que el EDTA provoca cierto grado de desgranulación, lo que evita descubrir un verdadero síndrome de plaquetas grises. Entre las alteraciones selectivas de los gránulos  $\alpha$  está el síndrome de Quebec, una rara alteración que cursa con proteólisis de algunas proteínas de estos gránulos y conlleva un defecto en la formación de *protrombinasa*.

**DÉFICIT DE GRÁNULOS DENSOS.** Es una enfermedad genética heterogénea que provoca un déficit de la secreción de su contenido durante la activación plaquetaria, lo que afecta al mecanismo de amplificación. En el laboratorio se traduce por un patrón agregométrico con ausencia de segunda onda tras estimulación con adenosindifosfato (ADP) y epinefrina, junto a una marcada disminución de la agregación con colágeno. Se ha observado déficit total o parcial de gránulos densos en el síndrome de Hermanasky-Pudlak (albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica y pigmento ceroides en los lisosomas) y en el síndrome de Chediak-Higashi (albinismo, déficit inmunitario y gránulos gigantes en los leucocitos).

## TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LAS PLAQUETAS O TROMBOCITOPENIA

El término *púrpura trombocitopénica* incluye un numeroso grupo de síndromes y enfermedades hemorrágicas que tienen en común el sangrado por disminución del número de plaquetas circulantes. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: según el lugar donde se produce el fallo en la producción (central o periférica) y según el mecanismo responsable de la destrucción (inmune o no inmune). En las trombocitopenias centrales hay una baja producción medular de plaquetas, pero con una vida media plaquetaria normal (7-9 días); por el contrario, en las trombocitopenias periféricas, la producción plaquetaria es normal pero su vida media está reducida por la destrucción fuera de la MO.

### **Púrpuras centrales**

1. Aplasia: hereditaria (anemia de Fanconi) y adquirida (aplasia medular)
2. Trombopoyesis ineficaz: anemia megaloblástica, SMD

### **Púrpuras periféricas**

1. Inmunes: púrpura trombocitopénica inmune secundaria a síndromes linfoproliferativos crónicos, enfermedades autoinmunes, púrpura trombocitopénica secundaria a fármacos, púrpura trombocitopénica materno-fetal y púrpura trombocitopénica transfusional.
2. No inmunes: secuestro (hiperesplenismo), consumo (CID, púrpura trombótica trombocitopénica)
3. Síndrome urémico-hemolítico
4. Sepsis
5. Disminución de la viabilidad plaquetaria (múltiples transfusiones)

A continuación se analiza la PTI por ser una entidad muy frecuente en la consulta diaria, por lo que es ineludible obtener un mayor conocimiento de esta.

**PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE (PTI).** Es un trastorno de naturaleza autoinmune mediado por autoanticuerpos, generalmente IgG contra algunos antígenos plaquetarios:

glicoproteínas Ia/IIa, IIb/IIIa, Ib/IX, IV y V. Se presenta sangrado mucocutáneo de intensidad variable debido a la disminución de las plaquetas por su destrucción periférica en el sistema fagocítico mononuclear. Su fisiopatología puede ser central o periférica. *Central*: disminución en la producción de plaquetas; los anticuerpos antiplaquetarios afectan directamente los megacariocitos en la MO. *Periférica*: destrucción acelerada de las plaquetas opsonizadas por el sistema fagocítico-mononuclear del bazo. La PTI se puede clasificar según su etiología, fase de la enfermedad y severidad.

*Etiología.* La PTI inmune puede ser primaria cuando ocurre en ausencia de causa conocida, y secundaria cuando se asocia a enfermedades autoinmunes, neoplasias y medicamentos.

*Fase de la enfermedad.* Según la fase de la enfermedad puede ser una *PTI de reciente diagnóstico (aguda post-vírica)*, generalmente asociada a virus. Tiene una duración y resolución menor de 3 meses desde su diagnóstico y fundamentalmente afecta a la población pediátrica. La *PTI persistente* dura de 3 a 12 meses después del diagnóstico. La *PTI crónica* afecta a los adultos, predomina en el sexo femenino, es de aparición súbita, de curso benigno (no está asociada a neoplasias u otras enfermedades), no remite espontáneamente y es refractaria al tratamiento convencional. La *PTI refractaria crónica* debe cumplir tres criterios: ser primaria, severa y no responder a la esplenectomía.

*Severidad.* Puede ser *leve*: contaje de plaquetas  $>90 \times 10^9/L$ ; *moderada*: entre  $40-80 \times 10^9/L$  y *severa*:  $<20 \times 10^9/L$ .

**Diagnóstico.** El diagnóstico de la PTI es clínico y de exclusión; no hay estudios paraclínicos concluyentes para definirla, por lo que algunos hematólogos sugieren que una respuesta adecuada al tratamiento constituye la mejor prueba diagnóstica. En líneas generales la orientación del paciente se hace por la clínica y el laboratorio.

*Diagnóstico clínico.* Generalmente existe el antecedente de un cuadro infeccioso previo (alrededor de 10-15 días) de naturaleza viral o vacunas para inmunizaciones; de ahí que se le conozca como púrpura trombocitopénica aguda postviral. Usualmente, el paciente está en buenas condiciones generales y el único hallazgo es un *síndrome purpúrico*, cuya magnitud depende de la trombocitopenia (Fig. N° 14).



FIGURA N° 14. Síndrome purpúrico en la PTI. Unidad de hematología. IAHULA. (Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

*Diagnóstico de laboratorio. Hemograma y frotis de sangre periférica.* El conteo leucocitario es generalmente normal o ligeramente elevado; puede haber una linfocitosis discreta, linfocitos reactivos (viral) y eosinofilia moderada. Las plaquetas están disminuidas o ausentes y existe anisotrombía. La serie roja es normal. *Otros estudios:* anticuerpos antiplaquetarios positivos, reticulocitos plaquetarios positivos, nivel de glicocalicina aumentado y de trombotopoyetina normal o levemente aumentada.

**Tratamiento.** El objetivo del tratamiento de los pacientes con PTI es prevenir el sangrado y no necesariamente llevar el número de plaquetas a sus valores normales. Se debe insistir en la

producción de una cantidad de plaquetas suficiente y con buena calidad hemostática. Se pueden utilizar tratamientos de primera línea (Inmunoglobulinas EV, corticoesteroides, Anti-D) y de segunda línea, (ciclofosfamida, azatioprina, agonistas de la trombopoyetina), y como primera opción quirúrgica la esplenectomía.

## REFERENCIAS

- BALDUINI CL, PECCI A, SAVOIA A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol.* 2011;154: 161-74.
- CHENG G, SALEH MN, MARCHER C, VASEY S, MAYER B, AIVADO M, *et al.* Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011; 377: 393-402.
- MCDONALD J, BAYRAK-TOYDEMIR P, PYERITZ RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med.* 2011; 11:607-16.
- KAWASAKI Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15:648-57.
- KUTER DJ, RUMMEL M, BOCCIA R, MACIK BG, PABINGER I, SELLESLAG D, *et al.* Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010; 363:1889-99.
- PÁRAMO JA, ALFONSO PA, VAREA DS. Alteraciones de la hemostasia primaria. Púrpuras y alteraciones de las plaquetas. *Medicine.* 2012; 11(22):1337-44.
- PROVAN D, STASI R, NEWLAND AC, BLANCHETTE VS, BOLTON-MAGGS P, BUSSEL JB, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115:168-86.

---

TRIPODI A, MANNUCCI PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011; 365:147-56.

## DIÁTESIS HEMORRÁGICA

Se entienden por diátesis hemorrágicas las condiciones que confieren al paciente la potencialidad de sangrar más que una persona normal en situaciones clínicas comparables. Los enfermos con trastornos hemorrágicos son muy frecuentes en la práctica clínica diaria. El mayor problema diagnóstico es aclarar si los pacientes sangran como resultado de lesiones locales o, por el contrario, presentan un trastorno hemostático generalizado. Cuando el trastorno es leve, la hemorragia se puede enmascarar por presentarse solo después de un traumatismo, pero cuando es grave, la hemorragia suele ser espontánea y excesiva y, por lo general, no presenta dificultades diagnósticas

Cuando se sospecha una diátesis hemorrágica se deben seguir los siguientes pasos: elaboración de una historia clínica adecuada y minuciosa, un conveniente y completo examen físico y las pruebas de laboratorio pertinentes. La historia clínica se considera uno de los elementos más importantes en la orientación diagnóstica de los trastornos hemorrágicos generalizados. Se debe descartar si existe un trastorno hemorrágico congénito o adquirido, vascular, plaquetario o plasmático. Las tres primeras posibilidades se pueden orientar con la evaluación cuidadosa de las manifestaciones hemorrágicas del paciente, mientras que la cuarta solo se orienta con el apoyo del laboratorio. Aunque la historia clínica y el tipo de manifestaciones hemorrágicas permiten sospechar las causas de un trastorno hemorrágico, son las pruebas de laboratorio las que ofrecen el diagnóstico definitivo.

Todos los componentes del sistema de la coagulación y el sistema fibrinolítico son sintetizados en el hígado, excepto el factor von Willebrand (factor vW), el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la uroquinasa; los dos primeros son producidos por las células endoteliales y la uroquinasa por el riñón. La proteína S se sintetiza en el hígado y en las células endoteliales. Los factores II

(protrombina) VII, IX, y X y las proteínas S y C requieren la vitamina K para su síntesis; estos factores tienen varios residuos de ácido glutámico en la porción N-terminal de sus moléculas y para ser activados deben ser convertidos al ácido d-carboxiglutámico por una *carboxilasa* que requiere la vitamina K; la falta de carboxilación de estos factores conduce a la formación de moléculas no funcionales. La disminución de los factores dependientes de la vitamina K ocurre en forma progresiva; los primeros en disminuir son el factor VII (vida media 6 horas) y la proteína C; luego, el factor II, X y la proteína S y, por último, el factor IX, datos para recordar cuando iniciemos la terapia anticoagulante.

En el *trastorno generalizado*, el sangrado ocurre usualmente en varios lugares, es espontáneo y se puede acompañar de petequias, equimosis o hematomas. Cuando es *localizado* se debe generalmente a factores o patologías locales y proviene de sitios específicos, como ocurre en la epistaxis, metrorragias, hematemesis o melenas. Puede ser *mixto* (localizado y generalizado, en pacientes con CID).

Los *trastornos congénitos* se manifiestan por lo general desde la infancia y existen antecedentes familiares y personales de sangrados excesivos, particularmente de epistaxis, tras extracciones dentarias, intervenciones quirúrgicas o traumatismos. Si el trastorno es leve, las manifestaciones hemorrágicas aparecen en la adolescencia o incluso en la edad adulta después de intervenciones quirúrgicas o traumas; en estos pacientes es muy difícil diagnosticar si el defecto es congénito o adquirido, inclusive una historia familiar negativa no excluye la posibilidad de un defecto hemorrágico congénito.

Los trastornos *adquiridos* se presentan en la edad adulta, por lo general asociados a enfermedades evidentes como hepatopatías y nefropatías. En algunas ocasiones, el enfermo no presenta comorbilidad, pero la ausencia de antecedentes personales y familiares de sangrado tras intervenciones quirúrgicas o traumas refuerza la posibilidad de un defecto adquirido. Los sangrados por trastornos plaquetarios (hemostasia primaria) usualmente se presentan en el momento del trauma y se prolongan por cierto tiempo porque no se forma el tapón hemostático primario. Por el contrario, cuando es por defecto de la coagulación (hemostasia secundaria), los sangrados tienden a ser tardíos y permanentes por formarse un coágulo friable y no suficientemente estabilizado, es decir, se forma el tapón

hemostático primario por las plaquetas pero no el coágulo secundario definitivo.

Las alteraciones de las plaquetas pueden ser cualitativas o cuantitativas. Su expresión clínica consiste en el síndrome purpúrico, dado por petequias y equimosis espontáneas, hemorragias por mucosas (epistaxis y sangrado gastrointestinal, pulmonar o genitourinario). Las petequias son generalizadas y simétricas, a diferencia de la púrpura vascular, en la que predominan en las partes declives del cuerpo como los miembros inferiores.

### DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA DIATESIS HEMORRÁGICA

Las pruebas de laboratorio son necesarias para confirmar la gravedad y, sobre todo, la naturaleza del trastorno hemostático. Cada tipo de prueba debe usarse individualmente según la característica del sangrado y la patología de base; estas incluyen pruebas para valorar el defecto vascular y plaquetario (prueba del torniquete, tiempo de sangría, tiempo de cierre, retracción del coágulo, recuento plaquetario, frotis de sangre periférica y agregación plaquetaria), además de pruebas que miden la coagulación (tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada), estudio de la fibrinoformación que comprende la dosificación del fibrinógeno, el tiempo de trombina y el tiempo de reptilasa, y, finalmente, las pruebas especiales.

Es necesario insistir en que las pruebas de laboratorio para evaluar la hemostasia no sustituyen por ningún motivo la evaluación clínica del paciente. Existen evidencias que las “pruebas pantalla” no son útiles para predecir el riesgo de sangrado, especialmente cuando se aplican de manera indiscriminada y repetida sin una orientación clínica adecuada, particularmente en pacientes sin antecedentes personales ni familiares de sangrado. A continuación se describen las pruebas más usadas en la práctica diaria.

**Pruebas del torniquete (prueba de Rumpel-Leede).** El estudio del enfermo con vasculopatías o trastornos plaquetarios se orienta por el aumento de la fragilidad vascular; recordemos además que las plaquetas son muy importantes para el mantenimiento normal de la integridad vascular. La prueba del torniquete se usa para valorar defectos plaquetarios y vasculares; estos trastornos se estudian conjuntamente porque sus manifestaciones suelen ser similares. La prueba consiste en mantener por un minuto el brazalete

del tensiómetro por encima de la presión sistólica. Es positiva cuando aparecen petequias por debajo del brazalete. Es bastante inespecífica y puede ser positiva tanto en problemas vasculares como en trombocitopenias o trombocitopatías. La positividad puede graduarse en cruces, es decir,

- 1+ Pocas petequias en la cara anterior del antebrazo
- 2+ Muchas petequias en la cara anterior del antebrazo
- 3+ Muchas petequias en brazo y antebrazo
- 4+ Abundantes petequias y confluentes en todo el antebrazo y mano

**Tiempo de sangría** (VN= 3 a 8 min). Consiste en medir el tiempo de sangrado después de hacer una solución de continuidad en la piel. Explora la respuesta plaqueta-endotelio, por lo que refleja la actividad hemostática del tapón plaquetario o un defecto vascular. Si el recuento plaquetario es normal y el tiempo de sangría es prolongado, el diagnóstico es sugestivo de un trastorno cualitativo de la función plaquetaria o una vasculopatía.

En líneas generales, el tiempo de sangría se prolonga por alteración de la pared vascular, trastornos plaquetarios (trombocitopenias por debajo de  $100.000 \text{ mm}^3$  y trombocitopatías), enfermedad de von Willebrand, disproteinemias, anemias severas y condiciones que produzcan *sustancias parecidas a la prostaciclina*, como ocurre en la enfermedad renal crónica. Si se mantiene el diagnóstico de alteración de la función plaquetaria se deben hacer las pruebas de adhesión y agregación plaquetaria con cualquiera de las siguientes sustancias (difosfato de adenosina, epinefrina, colágeno, ristocetina, ácido araquidónico y trombina), así como evaluar las glicoproteínas de la membrana plaquetaria.

Actualmente se estudia la función plaquetaria con el “*tiempo de obturación*”, el cual sustituye el tiempo de sangría *in vivo* por otro *in vitro*. Para su determinación se utiliza un equipo llamado PFA-100 (analizador de la función plaquetaria). La prueba se hace mediante una membrana que posee una abertura central impregnada de colágeno/adrenalina o colágeno/ADP (activadores de la agregación plaquetaria), a través de la cual se hace pasar un flujo de sangre y se mide el tiempo que tarda en cerrarse la abertura por el tapón plaquetario.

**Retracción del coágulo.** El coágulo normal, una vez formado, se retrae por expulsión del suero. Comienza a los 15-20 minutos a 37°C y se completa a los 60 minutos. La prueba consiste en observar la retracción del coágulo en un tubo de ensayo, en un tiempo estipulado tras extraer la sangre; es normal cuando existe un número adecuado de plaquetas funcionales. Actualmente no es una prueba de gran utilidad, aunque es anormal en los trastornos cuantitativos y cualitativos de las plaquetas (tromboastenia de Glanzmann).

**Recuento plaquetario** (VN= 150 a 450 x 10<sup>9</sup>/L). Cuando las cifras de plaquetas están por encima de 40 x 10<sup>9</sup>/L no es frecuente la hemorragia espontánea, aunque puede aparecer por traumatismos o lesiones locales. Si el recuento plaquetario es inferior a 40.000 mm<sup>3</sup> puede ocurrir una hemorragia espontánea en reposo. Si la cifra desciende a menos de 10.000 mm<sup>3</sup>, la hemorragia es espontánea y puede ser muy grave, particularmente en el SNC. Cuando el recuento plaquetario es normal o ligeramente disminuido con manifestaciones de síndrome purpúrico y un tiempo de sangría prolongado se debe pensar en un defecto plaquetario cualitativo (trombocitopatía), es decir, que existe un defecto en cualquier fase de la función plaquetaria adherencia, agregación o reacción de liberación, con la consecuente formación anómala del tapón hemostático primario.

**Frotis de la sangre periférica.** Una cuidadosa revisión de un frotis de la sangre ayuda a orientar la naturaleza del defecto plaquetario, es decir, puede indicar el número de plaquetas y la combinación de plaquetas grandes y de tamaño normal (anisotrombía); esto último es característico de la trombocitopenia asociada al recambio rápido de plaquetas que ocurre por destrucción periférica (púrpura trombocitopénica inmune). De igual modo nos orienta si la trombocitopenia es secundaria a una neoplasia hematológica, como ocurre en las leucemias.

**Agregación plaquetaria.** Esta prueba explora la propiedad de las plaquetas de agregarse *in vitro* en presencia de ciertos agonistas. Está indicada en individuos con tiempo de sangría prolongado y recuento plaquetario normal; hallazgos que orientan a una función plaquetaria anormal. Los reactivos agregantes que se usan son el ADP, adrenalina, colágeno y ristocetina (antibiótico que causa trombocitopenia). Se mide en un espectrofotómetro y se registra en un agregómetro plaquetario. Es una prueba muy útil, en particular para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand,

Bernard-Soulier y la tromboastenia de Glanzmann. Recordemos que esta prueba también puede ser anormal por el uso de antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel).

**Tiempo de protrombina (TP).** Esta prueba informa sobre la integridad de la vía extrínseca de la coagulación, es decir, los factores I, II, V, FT/VII y X. Para esta prueba se agrega al plasma del paciente una concentración óptima de tromboplastina tisular (comercialmente disponible), necesaria para activar la vía extrínseca; seguidamente se añade calcio y se mantiene por un período de incubación; luego, se mide el tiempo requerido para la formación del coágulo, que por lo general es de 12 segundos, aunque depende de la actividad de la tromboplastina utilizada. Es la *prueba de oro* para vigilar el uso de cumarínicos en los trastornos tromboembólicos debido a que estos anticoagulantes orales disminuyen la síntesis de los factores que dependen de la vitamina K. Las causas más importantes de deficiencia de vitamina K y que, por tanto, alteran el tiempo de protrombina son:

1. Obstrucción de las vías biliares. Por ser la vitamina K liposoluble requiere de las sales biliares para su absorción intestinal
2. Hepatopatías crónicas
3. Uso de cumarínicos y antibióticos por más de dos semanas. Esto último se debe a que la vitamina K, en parte es producida por las bacterias del colon
4. Disproteinemias, CID y presencia de anticoagulantes circulantes

**Trombotest (VN= 11-15 segundos).** Informa sobre la integridad de la vía extrínseca de la coagulación. A diferencia del TP, es sensible para detectar los factores FT/FVII, FX y FII, excepto el FV y fibrinógeno. Para hacer esta prueba se agrega al plasma citratado una concentración óptima de tromboplastina (FT en una suspensión de fosfolípidos) y  $Ca^{2+}$  y se mide el tiempo requerido para la formación del coágulo.

**Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).** Informa sobre la integridad de la vía intrínseca de la coagulación; es particularmente sensible para detectar defectos en la precalicreína, cininógeno, factores XII, XI, IX y VIII, excepto el VII y XIII. Para esta prueba se incuba el “plasma problema” citratado junto a cualquier sustancia como caolín, celita o ácido elágico, para activar

los factores de contacto. Después de esta activación se añade un sustituto de plaquetas (generalmente un extracto de fosfolípido) y calcio; con este procedimiento se forma un coágulo, por lo general en menos de 6 segundos con respecto al control.

**Fibrinógeno.** La prueba más precisa y utilizada para la valoración del fibrinógeno es el método funcional de Glauss, que consiste en inducir la coagulación del plasma mediante una concentración elevada de trombina. El tiempo de coagulación es proporcional a la concentración de fibrinógeno y tiene escasa interferencia de otros elementos. Ante una posible reducción del fibrinógeno por el método funcional es recomendable su cuantificación por el método inmunológico, con la finalidad de descartar una anomalía funcional del fibrinógeno (disfibrinogenemia). En la simple reducción de la concentración del fibrinógeno (hipofibrinogenemia), las determinaciones funcional y cuantitativa están alteradas, mientras que en la disfibrinogenemia solo la funcional.

**Tiempo de trombina (TT).** Esta prueba mide solo la conversión del fibrinógeno a fibrina. Para hacerla se agrega trombina al “plasma problema” citratado y se mide el tiempo de formación del coágulo. Un TT prolongado indica déficit de fibrinógeno, disfibrinogenemia o el uso de inhibidores de la acción de la trombina como la heparina; de igual modo se prolonga cuando existe interferencia en la polimerización de la fibrina (productos de degradación del fibrinógeno), como en pacientes con CID y gammapatías monoclonales malignas (púrpura disproteinémica).

**Tiempo de reptilasa (TR).** Consiste en la adición de veneno de víbora del género *Bothrops* al “plasma problema”; este contiene una enzima capaz de promover la conversión del fibrinógeno a fibrina por una reacción proteolítica similar, aunque no idéntica, a la que ejerce la trombina, y su actividad no es interferida por la presencia de heparina. Es una prueba complementaria del tiempo de trombina y se prolonga por las mismas causas, excepto por la presencia de heparina, de tal manera que su normalidad, ante un tiempo de trombina prolongado, indica la presencia de heparina en la muestra.

El clínico debe conocer la teoría de las pruebas de TTP y TP para interpretar los resultados anormales y seleccionar los exámenes confirmatorios más acertados a fin de buscar en gran medida el

trastorno que aqueja al paciente. A continuación se describe cada una de las posibilidades que se pueden conseguir, así como las enfermedades hereditarias y adquiridas asociadas a tales alteraciones.

**TP prolongado y TTPa normal.** El único factor que mide el TP y no el TTP, es el factor VII, es decir, con un TP prolongado se diagnostica un déficit de factor VII. Se puede corroborar con un prueba de tiempo de Stepven, que consiste en agregar al plasma problema una alícuota de veneno de víbora de Russell. Se considera normal cuando se produce la formación del coágulo; el principio consiste en que el veneno contiene una *proteasa* que activa directamente el factor X en ausencia del factor VII. Si el TP está prolongado y el tiempo de Stepven es normal, se confirma el déficit del factor VII. Estas alteraciones pueden ser hereditarias y adquiridas.

**Enfermedades hereditarias.** El déficit del factor VII se caracteriza por prolongar en forma exclusiva el TP. El nivel hemostático requerido de factor VII en el plasma debe ser de 10-15%. El sangrado es muy variable, y en casos de niveles de factor VII menores al 1% puede desencadenar hemartrosis. Se han reportado trombosis tras al tratamiento con factor VII. El déficit leve de factor VII no está relacionado con sangrado, pero sí prolonga el TP. El TP es más sensible que el TTPa en los pacientes con déficit de los factores de la vía común y en la disfibrinogenemia; por consiguiente, los pacientes con déficit leve presentarán solo un TP prolongado, no así si el déficit es más severo (TP y TTPa prolongados).

**Enfermedades adquiridas.** El TP es más sensible en los pacientes con insuficiencia hepática y deficiencia de vitamina K que el TTPa debido a la vida media del factor VII (6 horas). Consecutivamente se prolonga el TTPa si existe una disminución importante del resto de los factores dependientes de la vitamina K. En la CID, el TP y el TTPa están prolongados y aunados a la trombocitopenia (por consumo), y se incrementa el riesgo de sangrado en estos pacientes. Las paraproteínas prolongan más el TP que el TTPa porque interfieren con la polimerización de la fibrina, además de prolongar el TT y el tiempo de reptilasa.

**TP prolongado y TTPa prolongado.** Cuando ambas pruebas están anormales debe descartarse en primer lugar la "contaminación" de la muestra con heparina. Para descartar esta posibilidad se hace la prueba nuevamente, pero agregando sulfato de protamina que

neutraliza la presencia de heparina. Si las pruebas siguen prolongadas es necesario el estudio con mezclas para descartar inhibidores circulantes, que consisten en mezclar plasma normal y plasma problema en proporción 1:1 y se repiten las pruebas; si ambas se corrigen, eso significa que hay un déficit de algún factor en la vía común (X, V, II y I) debido a que el plasma normal proporciona una cantidad suficiente de estos factores para normalizar el tiempo de coagulación. Si, por el contrario, no se corrigen, significa que el problema es un inhibidor circulante que bloquea tanto a los factores del plasma normal como a los del plasma del paciente.

**Enfermedades hereditarias.** En los pacientes con déficit hereditario de los factores de la vía común se prolonga tanto el TP como el TTPa, siendo el TP el más prolongado de los dos, como, por ej., en pacientes con déficit de protrombina, factor V y X, los cuales son trastornos hereditarios autosómicos recesivos. En pacientes con trastornos del fibrinógeno se prolongan ambos tiempos aparte del compromiso de la hemostasia primaria. Las disfibrinogenemias son trastornos hereditarios y de transmisión autosómica dominante, cursan con un TP prolongado más que el TTPa, además de un TT y tiempo de reptilasa prolongados. El 50% de estos pacientes no presenta sangrado, solo un 25%, si es que lo hace.

**Enfermedades adquiridas.** Los inhibidores de los factores de la vía común son poco frecuentes. El más común es el inhibidor del factor V como efecto del uso de trombina bovina tóxica, la cual está contaminada con el factor V de origen bovino, originando anticuerpos de reacción cruzada con el factor V humano. La amiloidosis cursa con déficit de los factores vitamina K dependientes, principalmente el factor X debido a la absorción del factor por las fibras amiloides.

**TP normal y TTPa prolongado.** Esto significa déficit de un factor de la vía intrínseca, es decir, factores XII, XI, IX, VIII, precalicreína y HMWk. Inicialmente se repite el TTP y se incuba por un período de 30 minutos con un activador; si corrige se diagnostica déficit de precalicreína; por el contrario, si no corrige se sospecha de la presencia de un inhibidor circulante. Para identificarlo se procede a repetir de nuevo el TTP con una mezcla de plasma normal con el plasma problema en proporción de 1:1 se incuba por dos horas a 37°C, y si corrige se identifican inhibidores circulantes del factor VIII mayor de 0.5 unidades Bethesda, pero no los inhibidores menores de 0.5 U. Para determinarlos se procede a hacer una

mezcla de plasma normal con "plasma problema" en proporción 1:4 y se incuba a 37° C por dos horas, y si corrige se determina su presencia. Si, por el contrario, no corrige, significa que existe un déficit de algún factor plasmático, de manera que se procede a hacerle las pruebas de sustitución o mezclas.

**Enfermedades hereditarias.** Un TTPa prolongado amerita detectar pacientes con hemofilia A, hemofilia B o déficit del factor XI. Los pacientes con hemofilia A y B son clínicamente indistinguibles, sin embargo es importante diferenciarlos porque el tratamiento es totalmente diferente. Es importante recalcar que las dos son deficiencias hereditarias ligadas al cromosoma sexual X, y aproximadamente el 30% de nuevos casos de hemofilia son debidos a nuevas mutaciones (hemofilia *de novo*), por lo que carecen de antecedentes familiares. Los portadores de hemofilia A o B pueden cursar con una lionización extrema y presentar síntomas de sangrado si los niveles están disminuidos. Por lo general tienen niveles de factor superiores al 5% y pueden presentar sangrado en ciertas situaciones: postoperatorio, postparto o sangrado uterino anómalo.

Otra enfermedad que cursa con un TTPa prolongado es la *enfermedad de von Willebrand (EvW)*, la enfermedad hemorrágica más común tanto en países europeos como norteamericanos. El factor de vW (FvW) tiene dos funciones en la hemostasia: en la *hemostasia primaria* participa en la adhesión y agregación plaquetaria, y en la *hemostasia secundaria*, su función es estabilizar el factor VIII. Por tanto, en los pacientes con EvW, el factor VIII disminuye porque no hay quien lo estabilice y, por ende, el TTPa se prolonga (factor VIII < 35%). En la EvW de tipo 1, el factor VIII puede ser mayor del 35%, por tanto, el TTPa se encuentra normal. El TTPa está muy prolongado en la EvW tipo 3, en la cual el nivel de factor VIII es menor del 5%. En la EvW tipo 2N (Normandy) existe una alteración en la unión entre el FvW y el Factor VIII, lo que produce un TTPa prolongado.

Los pacientes con déficit de factor XI presentan síntomas hemorrágicos de diferente intensidad, incluso con niveles muy bajos suelen presentar sangrados leves. La mayoría de los pacientes con niveles menores del 10% son de origen judío Ashkenazi, pues esta enfermedad es poco frecuente en otro tipo de población. La intensidad del sangrado es menor que los pacientes con hemofilia A o B,

no presentan hemartrosis espontáneas y lo que predomina son los sangrados en mucosas.

**Enfermedades adquiridas.** La enfermedad hemorrágica adquirida de mayor prevalencia con un TTPa prolongado son los inhibidores, en especial contra el factor VIII y en menor prevalencia contra los factores IX y XI. Por lo general ocurren en pacientes mayores de 60 años, en embarazadas (postparto) y en enfermedades autoinmunes. En el diagnóstico, en las pruebas pantallas el TTPa se encuentra prolongado, el cual no corrige de manera inmediata con el estudio de las mezclas (50/50) y al incubarlos a 37°C se prolongan aun más. Algunos pacientes con EvW adquirida cursan con niveles bajos de factor VIII y, por tanto, con un TTPa prolongado.

**TP normal y TTP normal.** Si el paciente cursa con trastornos de sangrado y los tiempos de coagulación están normales, es necesario descartar un déficit de factor XIII. Para corroborar dicha deficiencia se efectúa la prueba de *solubilidad en urea*, la cual se basa en que los coágulos estabilizados por el factor XIII son insolubles en urea 5 molar. En este procedimiento se agrega calcio al plasma problema para formar un coágulo de fibrina, se le añade urea y se incuba por 24 horas a temperatura ambiente. Si el coágulo permanece intacto al cabo de 24 horas se reporta que el factor XIII está presente, mientras que en un déficit de este factor, el coágulo se disuelve en este período de tiempo.

**Enfermedades hereditarias.** Déficit del Factor XIII, déficit de  $\alpha 2$  antiplasmina, disfibrirogenemia, síndrome de Scott, déficit de los factores de la coagulación entre un 20-40%.

**Enfermedades adquiridas:** trombocitopenia, trombocitopatía, anormalidades vasculares y gammapatía monoclonal.

#### ***TP normal y TTPa prolongado sin sangrado***

**Enfermedades hereditarias.** Pacientes con déficit de factor XII, precalicreína o cininógeno de alto peso molecular cursan con un TTPa prolongado sin presentar sangrado.

**Enfermedades adquiridas.** Los pacientes que cursan con el *anticoagulante lúpico* presentan un TTPa prolongado y un TP normal. Si se prolonga el TP hay que descartar una hipoprotrombinemia asociada.

## Pruebas especiales

Pruebas específicas de diagnóstico en centros especializados, ya sea búsqueda de inhibidores circulantes, por lo general dirigidos contra el factor VIII y IX (expresadas en unidades Bethesda, Malmo o Nijmegen) o la medición de la actividad antigénica y coagulante del factor sospechado en el plasma problema (pruebas cromogénicas, inmunológicas, biología molecular y citometría de flujo), y análisis de las glicoproteínas de la membrana plaquetaria.

## HEMOSTASIA Y NEONATOLOGÍA

El enfoque diagnóstico de los trastornos de la coagulación del recién nacido es complejo e inicialmente requiere una interpretación adecuada de acuerdo con los rangos de referencia neonatales según el estado gestacional y edad postnatal. Se ha demostrado que la aplicación de los rangos de referencia de los adultos para las pruebas de coagulación, en especial el TP y el TPTa, no pueden aplicarse sin ajuste en los recién nacidos (tabla N° 1). La interpretación de los rangos de referencia debe hacerse según su desarrollo postnatal teniendo en cuenta que existen otras causas de error en los valores obtenidos, como, por ej., toma de la muestra, técnicas inadecuadas y una variabilidad individual.

La recolección de la muestra para las pruebas de coagulación en los recién nacidos, especialmente en los pretérminos, es un desafío; primero, debido a la pequeña estatura del neonato, lo cual dificulta el acceso venoso y, por ende, la extracción, y segundo, por el valor elevado del hematocrito, que aumenta la viscosidad sanguínea. La técnica de extracción no debe ser contaminada con líquidos endovenosos o heparina. Se debe prevenir la activación del sistema de coagulación, ya que una extracción lenta y el contacto con tubos de plástico favorecen su activación. Todas las muestras deben ser inspeccionadas antes del proceso en busca de pequeños coágulos; y en tal caso deben ser desechadas. El volumen de anticoagulante de la muestra debe ser el adecuado con respecto al volumen de plasma del paciente, de lo contrario no debe ser procesada.

La evaluación inicial de un recién nacido con sangrado debería incluir tiempo de protrombina (TP), tiempo tromboplastina parcial activada (TPTa), fibrinógeno y conteo plaquetario. Alteraciones en

relación con los valores de referencia pueden sugerir la conveniencia de pruebas adicionales, por ej., dosificación de factores. En los recién nacidos de sexo masculino con sospecha de hemofilia A o B, los factores de coagulación específicos se deben dosificar independientemente del resultado del TPTa. En cuanto a déficits del sistema de coagulación (factor XIII y  $\alpha 2$  antiplasmina), sus resultados pueden estar dentro del rango de referencia sin que ello descarte una diátesis hemorrágica. Con los analizadores más modernos (STA Compact analyzer®), los valores plasmáticos de bilirrubina no alteran las mediciones. El tiempo de sangría no se usa en general en los recién nacidos, ya que a diferencia de las demás pruebas, el tiempo de sangría es más corto que en los adultos en la primera semana de vida debido a valores aumentados del factor vW y hematocrito.

TABLA N° 1. Valores promedios de las pruebas de coagulación en el recién nacido y pretérmino

		<b>Día 1</b>	<b>Día 3 a 5</b>	<b>1 mes</b>	<b>Adulto</b>
Tiempo de protrombina (segundos)	RNT	15,6 (14,4-16,4)	14,9 (13,5-16,4)	13,1 (11,5-15,3)	13 (11,5-14,5)
	RNPt	14,0 (12,6-16,2)	13,5 (11,0-15,3)	11,8 (10,0-13,6)	
TPTa (segundos)	RNT	38,7 (34,3-44,8)	36,3 (29,5-42,2)	39,3 (35,1-46,3)	33,2 (28,6-38,2)  <6 seg
	RNPt	53,6 (27,5-79,4)	50,5 (26,9-74,1)	44,7 (26,9-62,5)	
Fibrinógeno (mg/dl)	RNT	280 (192-37)	330 (283-401)	242 (82-383)	310 (190-430)
	RNPt	243 (150-337)	280 (160-418)	254 (150-414)	

RNT. Recién nacido a término. RNPt. Recién nacido pretérmino. El tiempo de protrombina es mayor y el TPTa puede ser hasta de 80 segundos y ser normal en RNPt

## HEMOSTASIA Y CIRUGÍA

Existen guías de protocolo que indican qué tipo de exámenes de laboratorio son necesarios para evaluar al paciente según el tipo de cirugía. En la práctica diaria, todo paciente que va a ser sometido

a una intervención quirúrgica (mayor o menor) requiere de manera obligatoria una evaluación hematológica preoperatoria haciendo hincapié en el interrogatorio y la exploración física del paciente. El monitoreo de la hemostasia en estos pacientes es esencial para el manejo de problemas de la coagulación, incluyendo pacientes que reciben tratamiento anticoagulante.

Las pruebas tradicionales de la hemostasia, TP y el TTPa, miden la formación del coágulo pero no reflejan los efectos de las plaquetas sobre la trombina y la estructura de la fibrina, lo que implica que estas pruebas no describen la calidad del trombo, no predicen la respuesta al tratamiento ni tampoco si el paciente puede cursar con sangrado en la cirugía. *El TP y TTPa fueron diseñados para detectar deficiencias de los factores de la coagulación, no para evaluar el riesgo quirúrgico de sangrado.* Los rangos normales están basados en la población general y no reflejan los valores de pacientes quirúrgicos sin historia de sangrado significativo. De igual importancia, la probabilidad de un déficit hereditario de un factor de la coagulación en una población de pacientes no seleccionados es pequeña, aproximadamente un 17 por 100.000 hombres y un 5 por 100.000 mujeres.

El objetivo de hacer TP/TTPa es para detectar enfermedades hereditarias de la coagulación; algunos autores recomiendan hacerlos antes de la cirugía y otros lo hacen solo para prevenir problemas legales. De igual manera, no todos los pacientes con pruebas de coagulación anormales sangran después de la cirugía, por lo que cada vez más se concluye que las *pruebas pantalla* previas a la cirugía no son predictores de sangrados perioperatorios, ya que el TP / TTP solo mide los niveles de los factores procoagulantes y no el análisis total del complejo hemostasia-coagulación, donde intervienen además el endotelio vascular, la actividad plaquetaria y los factores fibrinolíticos. Estudios prospectivos y multicéntricos han comprobado que estas pruebas preoperatorias solo deben hacerse en pacientes con historia previa de sangrado porque tienen baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo.

La evaluación de laboratorio es fundamental para valorar el paciente con sangrado, aunque hay mucho interés en desarrollar una prueba global de la hemostasia; hasta la fecha no existe un examen que pueda predecir el riesgo de sangrado y trombosis. Actualmente existen nuevas técnicas para evaluar y monitorear la formación del coágulo, como el trombograma, el tromboelastograma, el

tromboelastograma rotacional (ROTEG/ROTEM) y el sistema de análisis de la hemostasia (Hemodyne).

El trombograma calcula la concentración de trombina; el tromboelastograma y el tromboelastograma rotacional son instrumentos que evalúan la presencia de fibrina y monitorean los cambios en su elasticidad, es decir, la tromboelastografía (TEG) permite medir la tasa de formación de coágulos, su fuerza y su estabilidad. La TEG proporciona una representación gráfica y numérica de la hemostasia primaria, secundaria y fibrinolítica. El TEG reporta los efectos de las plaquetas sobre la hemostasia desde el inicio de la coagulación a través del ensamblaje de fibrina y la lisis del coágulo. El ROTEK/ROTEM es similar al TEG, excepto que los pistones internos rotan, pero los parámetros de medición son iguales. El Hemodyne puede detectar estados de sangrado o trombo líticos y puede proporcionar información clínica útil acerca de la respuesta a medicamentos anticoagulantes y procoagulantes.

## HEMOSTASIA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

El hígado es el órgano de la hemostasia y sintetiza el 95% de las proteínas que intervienen en la coagulación, anticoagulación y fibrinólisis, por cuya razón las manifestaciones precoces y manifiestas de la insuficiencia hepática son las alteraciones de la coagulación y, por consiguiente, una hemostasia defectuosa.

En la génesis de la diátesis hemorrágica de los pacientes con cirrosis hepática intervienen múltiples variables como el aumento de la presión hidrostática de los lechos vasculares y el predominio de citoquinas. Entre los factores etiopatogénicos involucrados en el sangrado anormal del paciente cirrótico se señalan hipertensión portal, trombocitopenia o trombocitopatías, defecto en la síntesis de los factores de la coagulación, disfibrinogenemia e hiperfibrinólisis.

Hipertensión portal. El aumento de la presión hidrostática del sistema porta modifica la estructura y función de los vasos portales y, en consecuencia, de los órganos involucrados (hígado, bazo, esófago y estómago). De esta manera, por efecto mecánico se produce una eventual ruptura de las várices esofagógicas.

Trombocitopenia o trombocitopatías. La trombocitopenia es un hallazgo constante en el paciente con cirrosis y los mecanismos

etiológicos son múltiples. El hiperesplenismo, es sin duda la principal causa y es consecuencia de la hipertensión portal; así como, la presencia de autoanticuerpos contra las plaquetas (periférico) y alteraciones físicas y metabólicas de los megacariocitos en la médula ósea (central).

Defecto en la síntesis de los factores de la coagulación. Prácticamente todos los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado, excepto los factores de von Willebrand y el VIII, que se originan en las células endoteliales extrahepáticas. El hepatocito puede participar en la síntesis de la proteína completa, o bien en algunos casos solo una parte de ella, como en el caso del factor XIII; pero también puede procesar modificaciones proteicas en una fase postsintética, como los llamados factores dependientes de la vitamina K, como el II, VII, IX, X, proteína Z, proteína C y S y la osteocalcina, que resultan de una gamacarboxilación de una parte de la molécula (residuos de ácido glutámico en su porción N-terminal). Con este cambio, los factores adquieren la capacidad de “fijarse” en superficies lipídicas (con cargas negativas), aptas para que se produzcan las reacciones enzimáticas que culminan con la generación de trombina (enzima central de la coagulación). El bloqueo de este proceso es el mecanismo de acción de la warfarina.

Disfibrinogenemia. Como parte de la pérdida de la homeostasis, el paciente con cirrosis tiene un exceso de algunas enzimas, entre ellas las transferasas de carbohidratos. Normalmente, estas enzimas catalizan la cantidad de residuos de carbohidratos de algunas proteínas fibrilares como el fibrinógeno. El hidrato de carbono funcional para esta molécula es el ácido siálico; en el caso del paciente con cirrosis, el fibrinógeno es disfuncional (disfibrinogenemia) porque contiene grandes cantidades de este carbohidrato, y en estas condiciones no es un buen sustrato para la trombina ni para las otras enzimas que ejercen su acción sobre el fibrinógeno y la fibrina porque crean una especie de película alrededor de ellas que impide el clivaje de las serinproteasas.

Hiperfibrinolisis. Los mecanismos profibrinolíticos están aumentados en los pacientes con cirrosis hepática. Clínicamente, este estado se manifiesta por sangrados en mucosas y órganos internos, por ej., el sistema nervioso central. La alteración radica en un exceso de activadores del plasminógeno (t-AP) y una baja

concentración de los inhibidores del proceso ( $\alpha$ -2 antiplasmina), lo que desemboca en una tendencia profibrinolítica que se manifiesta al mínimo traumatismo y cuya intensidad es directamente proporcional al grado de insuficiencia hepática. Con frecuencia, los médicos olvidan la evaluación de este sistema, lo que conlleva un alto riesgo de sangrado perioperatorio, trans y postoperatorio (fibrinógeno, fibrinopéptidos A y B, productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina).

En términos generales, el riesgo de sangrado es proporcional al grado de insuficiencia hepática. De los exámenes de laboratorio a efectuar en un paciente cirrótico, destacan como mejores predictores de sangrado el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de lisis de euglobulinas (TLE). Cuando el TP está prolongado > de 4 segundos del control y el TLE < de 120 minutos, el riesgo de sangrado trans o postoperatorio es mayor. El INR no es un buen indicador de riesgo de sangrado en estos pacientes. El paciente con cirrosis hepática por alcohol o virus de la hepatitis C tiene mucho más riesgo de sangrado que un paciente con cirrosis biliar primaria.

Cirrosis y trombofilia. Aun cuando la diátesis hemorrágica es la situación que genera más problemas clínicos en los cirróticos, la trombosis es otro trastorno a considerar, pero en menor frecuencia. Los principales sistemas anticoagulantes naturales del ser humano están constituidos por proteínas sintetizadas en el hígado. La anti-trombina III (AT-III) es responsable de un 70% del poder anticoagulante de un individuo; así, el paciente con cirrosis tiene déficit de esta por tres razones: disminución de su síntesis, redistribución en un volumen expandido y consumo. Se ha demostrado que la infusión de AT-III en pacientes cirróticos disminuye en forma notable la generación de trombina, evaluada por el dímeroD, F1+2 y fibrinógeno.

El déficit de las proteínas C y S se debe a la falta de gammacarboxilación dependiente de la vitamina K por el hígado enfermo; el grado de deficiencia de estas proteínas es directamente proporcional al grado de insuficiencia hepática. La coagulopatía por consumo (CID) se presenta en la insuficiencia hepática en etapas tardías de la enfermedad, y generalmente está asociada a la presencia de ascitis acentuada. En estas condiciones se establecen cortocircuitos portosistémicos y, en consecuencia, es fácil que entre a la circulación

material tromboplástico como el mismo líquido ascítico, endotoxinas bacterianas o tejido necrótico del hígado.

### HEMOSTASIA Y RESPUESTA INFLAMATORIA

En los pacientes con procesos inflamatorios agudos, por ej., sepsis, la activación del sistema de la coagulación da lugar a la generación de fibrinopéptidos, que aumentan la permeabilidad vascular y a su vez son quimiotácticos para los leucocitos. Se ha demostrado que la trombina induce la expresión endotelial de P-selectina, que origina un aumento de la adhesión de los neutrófilos. La plasmina activa el factor XII o de Hageman, que a su vez activa el sistema de las calicreina-quinina y complemento y ocasiona la rotura de C3 en sus componentes activos, lo cual estimula fenómenos inmunes de inmunoadherencia y lisis celular que ocasionan hipotensión, dolor y aumento de la permeabilidad vascular.

### REFERENCIAS

- Avila L, Barnard D. Bleeding in the neonate. In Balnchette V, Breakey V, Revel-Vilk S (eds.) *Sickkids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis*. Karger. 2013:23-41.
- Bartoli CR, Kang J, Restle DJ et al. Inhibition of ADAMTS-13 by Doxycycline Reduces von Willebrand Factor Degradation During Supraphysiological Shear Stress: Therapeutic Implications for Left Ventricular Assist Device-Associated Bleeding. *JACC Heart failure*. 2015;3: 860-9.
- Carr ME, Jr. Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function. *Cell Biochem Biophys*. 2003; 38: 55-78.
- Edwards RM, Naik-Mathuria BJ, Gay AN, Olutoye OO, Teruya J. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. *Am J Clin Pathol*. 2008; 130 (1):99-102.
- Ewenstein BM, Putnam KG, Bohn RL. No hemophilic inhibitors of coagulation, in *Consultative Hemostasis and*

- Thrombosis, Kitchens CS, editor. WB Saunders; Philadelphia. pp 75-90. 2002.
- Gailani D, Neff AT. Rare coagulation deficiencies. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi JI, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.p. 670-677.
- Góngora-Bianchi Renán. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C Hematología Tópicos en hemostasia. Boca del Río, Veracruz, México, 3-7. 2006.
- Gunnink S, Vluj R, Fijnvandraat K et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7(3): 387-395.
- Gabriel DA, Carr M, Roberts HR. Monitoring coagulation and the clinical effects of recombinant factor Va. *Semin Hematol.* 2004; 4:1 21-24.
- Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, Geiselseder G and Mair R. Activated Thrombelastogram In Neonates And Infants With Complex Congenital Heart Disease In Comparison With Healthy Children. *BrJ Anaesth.* 2006; 97: 545-52.
- Koestenberger M, Gallistl S, Muntean W, Ferstl U, Kutschera J, Cvirn G. An evaluation of the procoagulant action of recombinant activated factor VII in cord whole blood versus adult whole blood using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16 (8):613-7.
- Jaffray J, Young G and Ko R. The bleeding newborn: a review of presentation, diagnosis and management. *Semin in Fetal Neonatal Med.* 2015; 21:44-49.
- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How interpret and pursue and abnormal prothrombin time, activated partial

thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82 864-873.

Nowak-Göttl U, Limperger V, Bauer A et al. *Thrombosis Research.* 2016; 135 Suppl 1:S41-S43.

Lemus-Varela, María L, Golombek Sergio G, Sola Augusto. *Manual práctico para la toma de decisiones en hematología neonatal.* 1ª ed. Buenos Aires: Edimed- Ediciones Médicas, 2011.

Lippi G, Salvagno GL, Rugolotto S, et al. Routine coagulation tests in newborn and infants. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2007; 24(2): 153-5.

Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb. Haemost.* 2006; 95:362-366.

Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatol. Med.* 2011;16(6):294-300.

Muthiah K, Connor D, Ly K et al. Longitudinal changes in hemostatic parameters and reduced pulsatility contribute to non-surgical bleeding in patients with centrifugal continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:743-51.

Ragni MV. Hemorrhagic disorders: Coagulation factor deficiencies. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012.p. 345-351.

Roberts HR, Stinchcombe, Gabriel DA. The dysfibrinogaemias. *Br J Haematol* 2001; 114: 249-257.

Rauch A, Legendre P, Christophe OD et al. Antibody-based prevention of von Willebrand factor degradation mediated by circulatory assist devices. *Thromb Haemost.* 2014;112:1014-23.

- 
- S. Butenas, K.E. Brummel. Mechanism of factor VII-a- dependent coagulation in hemophilia. Blood.2002; 99(3): 923-930.

## ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

Los estados de hipercoagulabilidad se caracterizan por presentar episodios tromboembólicos que afectan tanto al territorio venoso como el arterial. En condiciones normales existen proteínas plasmáticas antitrombóticas que actúan como inhibidores fisiológicos en puntos estratégicos de la cascada de la coagulación con el objetivo de mantener una fluidez sanguínea adecuada. Una alteración o disminución de estas proteínas lleva a un estado de hipercoagulabilidad conocido como *trombofilia* (definida como la predisposición a la trombosis como resultado de las alteraciones genéticas o adquiridas de los mecanismos de la coagulación), que pueden ser primarias (hereditarias o adquiridas) o secundarias. Las *trombofilias primarias hereditarias* incluyen las deficiencias de antitrombina III (AT-III), proteína C, proteína S, mutación del factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, mutación C46T en el gen del factor XII, aumento del factor VIII, hiperhomocisteinemia y alteraciones combinadas. Las *trombofilias primarias adquiridas* se observa en el síndrome antifosfolípido (SAF) y la hiperhomocisteinemia (coexisten fenómenos trombóticos arteriales y venosos), así como en los anticuerpos inducidos por la heparina (AcIH). Las trombofilias secundarias se presentan en la estasis venosa asociada a la obesidad, la insuficiencia cardíaca y los estados postoperatorios; también en condiciones que activan la cascada de la coagulación como el cáncer, síndrome nefrótico, SIDA, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), uso de anticonceptivos orales (ACO) y estrógenos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la trombosis se produce como resultado de una alteración en el flujo sanguíneo, una anomalía en la pared vascular o una alteración en el mecanismo hemostático (triada de Virchow), factores que predisponen a un estado de hipercoagulabilidad. La trombosis puede presentarse en áreas de flujo lento como las venas, o de circulación rápida como las arterias, lo que condiciona algunas diferencias en la composición

estructural del trombo: rico en fibrina el venoso y plaquetas el arterial, hecho que determina las diferentes estrategias terapéuticas. No obstante, la alteración del mecanismo hemostático va a tener un papel central en la patogénesis. El control fisiológico de este proceso va a estar determinado por los anticoagulantes naturales como la antitrombina, que inhibe la trombina, las proteínas C y S, que inhiben los factores V y VIII, y por el mecanismo fibrinolítico encargado de la disolución enzimática de la fibrina.

Las manifestaciones clínicas de los estados de hipercoagulabilidad incluyen la trombosis venosa profunda de las miembros inferiores (TVPMI), el embolismo pulmonar (EP) y, con menos frecuencia, trombosis de venas subclavias, yugulares, renales, hepáticas o mesentéricas, generalmente asociadas al síndrome nefrótico, neoplasias, uso de catéteres venosos centrales, cirugía, traumatismos y síndromes mieloproliferativos crónicos. La TVPMI se manifiesta con dolor y tumefacción en la extremidad y debe diferenciarse de otros procesos como celulitis, tendinitis, miositis, ruptura traumática muscular o un quiste poplíteo (quiste de Baker). La principal secuela crónica de la TVP es el síndrome posttrombótico o “complejo flebectásico”, que cursa con importantes alteraciones como edema persistente, cambios tróficos de la piel, úlceras y, en casos extremos, gangrena en la extremidad afectada. El mayor riesgo de un trombo venoso es su desprendimiento y embolización, generalmente a la circulación pulmonar (EP). El embolismo pulmonar se presenta con dolor torácico, taquipnea y hemoptisis, síntomas poco específicos que ameritan estudios como el Dímero-D, angio-TAC de alta resolución, angiografía convencional y gammagrafía pulmonar ventilación-perfusión.

Se debe elaborar una cuidadosa historia clínica haciendo hincapié en los antecedentes familiares y personales de trombosis: trombosis idiopática recurrente, trombosis previa en menores de 50 años de edad, trombosis en lugares inusuales (cerebral, mesentérica o axilares.), aborto recurrente, complicaciones gestacionales y púrpura fulminante neonatal.

Las trombofilias se clasifican en dos grandes grupos: trombofilia primaria hereditaria y adquirida, y trombofilia secundaria. La *trombofilia primaria hereditaria*, genéticamente predeterminada por factores hereditarios, predispone a la trombosis y generalmente requiere la participación de componentes adquiridos. La *trombofilia*

*primaria adquirida* es un trastorno de naturaleza inmune que predispone a eventos tromboticos. La *trombofilia secundaria* constituye un grupo heterogéneo de procesos relacionados con alteraciones hemostáticas, vasculares y reológicas; existe un riesgo elevado de trombosis comparado con la población general. A continuación se describen las patologías más frecuentes asociadas a los estados de hipercoagulabilidad.

## TROMBOFILIAS PRIMARIAS HEREDITARIAS

**Deficiencia de proteína C.** La deficiencia de proteína C se transmite por herencia autosómica recesiva y el defecto puede ser cuantitativo o cualitativo. La síntesis hepática de la proteína C depende de la vitamina K; esta proteína debe ser activada en la superficie del endotelio vascular por un complejo que forma la trombina con una proteína endotelial llamada trombomodulina. La trombina así modificada activa la proteína C, la cual es liberada en la superficie endotelial y se une a un cofactor, la proteína S, formando el *complejo proteína C/S* que al unirse a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria ejerce su acción antitrombótica al inactivar los factores V y VIIIa de la coagulación.

La deficiencia cuantitativa de proteína C representa alrededor del 10% de los pacientes adultos con fenómenos tromboticos a repetición, aunque en la práctica diaria es la resistencia a la proteína C activada la causa más común de trombofilia (12.8%). Los pacientes pueden presentarse con las siguientes características:

1. Trombosis venosa y embolismo pulmonar recurrente del adulto joven
2. Necrosis cutánea inducida por el uso de la warfarina sódica
3. Púrpura fulminante neonatal

Los niveles de proteína C caen rápidamente cuando se comienza la terapia con warfarina; esto ocurre antes que los niveles de trombina y el factor X disminuyan a niveles de anticoagulación, de manera que inicialmente hay un desbalance temporal entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes, lo que puede ocasionar una trombosis paradójica en los primeros días de la anticoagulación con warfarina. Otras condiciones que conducen a un

déficit adquirido de proteína C son la disminución en su síntesis (hepatopatías), aumento en su consumo (CID) y en el síndrome del anticoagulante lúpico (por la presencia de fosfolípidos para la función del sistema proteína C/proteína S).

Existen dos métodos para analizar la proteína C funcional e inmunológico; este último incluye (electroinmunoensayo, ELISA y radioinmunoensayo). Los estudios funcionales son los preferidos y comprenden:

1. Aislamiento o purificación parcial de la proteína C del plasma
2. Activación de la proteína C por la trombina o el complejo trombina-trombomodulina
3. Cuantificación de la proteína C activada con la medición de la actividad anticoagulante o la habilidad para escindir substratos de bajo peso molecular.

**Deficiencia de proteína S.** La proteína S es una glicoproteína vitamina K dependiente y sintetizada en los hepatocitos, megacariocitos y células de Leydig del testículo que actúa como un cofactor para que la proteína C inactive los factores V y VIIIa. El 60% de la proteína S circula unida a la proteína fijadora del factor C<sub>4b</sub> del complemento (C4b-BP), y el resto lo hace de forma libre (es la que actúa como cofactor de la proteína C y determina su capacidad funcional). El déficit congénito de la proteína S es del 10% y se transmite por herencia autosómica.

La deficiencia de proteína S puede ser cuantitativa y cualitativa, por lo que se describen tres tipos. En la cuantitativa, denominada “tipo I”, hay disminución de la actividad antigénica (tanto la proteína S libre como la total) con capacidad funcional baja. En la cualitativa, “tipo II”, hay una actividad antigénica normal con disminución de la capacidad funcional (molécula disfuncional), y en la “tipo III” (cuantitativa) hay un descenso de la actividad antigénica (solo disminuye la proteína S libre mas no la total), con capacidad funcional baja. Estos pacientes experimentan trombosis arterial y venosa; el tratamiento consiste en el uso prolongado de heparina (alto o bajo peso molecular) con un riesgo alto de recidiva de las trombosis cuando se hace el cambio de heparina a los anticoagulantes orales.

**Deficiencia de antitrombina (AT).** La antitrombina III es una  $\alpha_2$  globulina que inhibe la coagulación al inactivar la trombina y otras proteínas séricas como los factores XIIa, XIa, Xa, IXa, la proteína C activada y la kallicreína. La inactivación de la trombina y el factor Xa por la AT es notablemente acelerada y casi instantánea por la heparina. El déficit de AT puede ser congénito y adquirido. El *déficit congénito* se produce por mutaciones puntuales en el gen de la AT, el cual se encuentra en el cromosoma 1 y se trasmite por herencia autosómica dominante (0.2-0.4% de la población general). El estado homocigoto es incompatible con la vida, mientras que el estado heterocigoto otorga una actividad funcional de un 40-60% de lo normal. La clínica de trombosis aparece cuando la actividad de la AT es menor del 50%. El déficit de AT puede ser cuantitativo y cualitativo, por lo que se describen dos tipos. *Tipo I cuantitativo*: la capacidad antigénica y funcional están disminuidas. *Tipo II cualitativo*: la capacidad antigénica está normal con disminución de la capacidad funcional, lo que altera la unión de la AT a la trombina o a la heparina, y se describen tres subtipos: *tipo IIA* está alterada la unión de la AT con la trombina y la heparina; *tipo IIB*: solo está alterada su unión a la trombina, y *tipo IIIC*: está alterada su unión a la heparina (no se produce trombosis).

El *déficit adquirido de AT* ocurre por *trastornos de su síntesis*: hepatopatías, fármacos (anticonceptivos orales y L-asparaginasa). *Aumento en su eliminación*: síndrome nefrótico, enteropatías perdedoras de proteínas. *Consumo excesivo* como la CID. En el déficit de AT ya sea congénito o adquirido, la enfermedad se presenta en jóvenes y ocurre cualquier fenómeno tromboembólico arterial o venoso. El tratamiento se hace en base a concentrados potentes de ATT-III.

**Mutación del factor V Leiden.** El factor V es una glicoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado, se activa por la trombina y es el cofactor del factor Xa en el *complejo protrombinasa (Xa-Va)*. El trastorno molecular es una mutación que consiste en la sustitución del aminoácido arginina por ácido glutámico del factor V de la coagulación, exactamente en uno de los tres lugares donde la proteína C inactiva este factor; esta modificación de aminoácidos del factor V se conoce como *factor V Leiden*. En condiciones normales, la proteína C rompe la unión arginina-glicina en posición 506, pero como lo que está unido a la glicina no es arginina, sino ácido glutámico, el factor V no la reconoce y sigue acelerando la coagulación con la consiguiente tendencia a la trombosis. Como

importancia clínica se destaca que es la causa de trombosis más frecuente en personas relativamente jóvenes y la mayor predisposición de trombosis asociada al uso de anticonceptivos orales (riesgo 30 veces mayor), embarazo (7 veces mayor) y terapia hormonal sustitutiva (25 veces mayor)

Una manera de determinar el factor V Leiden con las pruebas ordinarias de laboratorio es hacer un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) control; luego, se repite añadiendo proteína C activada y se vuelve a medir el TTPa; si este trastorno existe, el tiempo no se prolonga como debiera hacerlo por ser la proteína C una anticoagulante.

**Mutación G20210A del gen de la protrombina.** Esta anomalía fue descrita por primera vez en el año de 1996. En ella se produce una mutación en el nucleótido 20210 de la molécula de protrombina (cambia la guanina por adenina en el último nucleótido de la región 3'UT). Este polimorfismo dialélico no ocasiona alteraciones estructurales en la molécula de protrombina, pero sí cuantitativos, es decir, se han encontrado niveles plasmáticos superiores en pacientes afectados de trombosis con respecto a personas sanas. Se calcula el riesgo de trombosis entre 2 y 3 veces superior en comparación con los no afectados y una edad de presentación alrededor de los 45-50 años. Como importancia clínica destaca una mayor prevalencia en pacientes con trombosis de los senos venosos intracraneales y mayor riesgo de trombosis con el uso de anticonceptivos orales.

En las pruebas de coagulación *in vitro* se ha demostrado una mayor generación de trombina a medida que se aumenta la concentración de protrombina porque estos pacientes muestran valores elevados de protrombina en el plasma.

**Mutación C46T en el gen del factor XII.** El factor XII es una *serin-proteasa* de contacto que forma parte del sistema de coagulación y fibrinólisis. La función del factor XII es controvertida, ya que su deficiencia se ha asociado con trastornos tromboticos. Debido a que el polimorfismo C46T en el gen del factor XII influye en los niveles plasmáticos del factor XII, se ha estudiado su papel en pacientes con trombosis venosas observándose un incremento de hasta un 6% en el riesgo de trombosis venosas en los pacientes que presentan esta mutación.

**Aumento del factor VIII.** Constituye un importante cofactor en la activación del factor X. Su deficiencia produce la hemofilia A (enfermedad hemorrágica), por el contrario, niveles elevados se han asociado con el incremento del riesgo de trombosis. Un nivel por encima del percentil 90 de la población normal se asocia con un riesgo de 3-5 veces mayor de padecer trombosis. Hoy en día se acepta que este trastorno tiene una base genética, así como también adquirida (enfermedades inflamatorias, hepatopatías, embarazo).

**Nuevas mutaciones.** Se han descrito casos clínicos aislados de pacientes con historia personal y familiar de trombosis, relacionados con mutaciones en el factor IX (factor IX Padua) y en la protrombina (protrombina Yukuhashi).

#### TROMBOFILIA PRIMARIA ADQUIRIDA

**Hiperhomocisteinemia.** La homocisteína es un aminoácido que se metaboliza a cisteína, donde actúan la vitamina B<sub>6</sub> o la vitamina B<sub>12</sub> (metionina) como cofactores. Las personas con niveles aumentados de homocisteína tienen un riesgo 3.5 veces mayor de presentar trombosis arteriales o venosas que el resto de la población en general. La hiperhomocisteinemia puede ser congénita o adquirida. *Congénita:* por un *déficit enzimático* (la enzima *cistationina sintetasa* necesaria para la conversión de homocisteína en cistationina), y por una *mutación puntual* en el gen de la *metilén-tetrahidrofolato reductasa* (C677T MTHFR), sustitución de citosina por timina en la posición 677. *Adquirida:* déficit de vitaminas B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, y ácido fólico. La hiperhomocisteinemia induce daño endotelial y está relacionada con aumento de la actividad del factor tisular, FV y FXII y un descenso de la proteína C. El tratamiento con ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>6</sub> disminuye los niveles de homocisteína.

**Síndrome antifosfolípido (SAF).** Constituye un trastorno trombofílico adquirido por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF) Ig G o Ig M que tienen la propiedad de favorecer la coagulación *in vitro* pero inhibirla *in vivo*, es decir, *in vivo* se asocia con eventos tromboembólicos (inhibe las vías anticoagulantes), mientras que *in vitro* produce prolongación de los tiempos de coagulación (inhibe las vías procoagulantes). Inicialmente, a este anticuerpo se le denominó *anticoagulante lúpico* por haberse encontrado en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los AAF

son autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos cargados negativamente, contra proteínas fijadoras de fosfolípidos (cardiolipinas) o contra una combinación de ambas; los comúnmente detectados son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos dirigidos contra el complejo glicoproteína-I-fosfolípidos ( $\beta_2$ -GPI). Estos pacientes cursan con un VDRL falso positivo debido que en dicha prueba se usa como antígeno la cardiolipina, la cual reacciona con los anticuerpos anticardiolipina presentes en el suero de estos pacientes. Sin embargo debe destacarse que los anticuerpos anticardiolipina son 200 a 400 veces más sensibles que el VDRL para detectar AAF.

Los AAF se pueden encontrar en personas normales sin evidencias clínicas de trombosis o por el uso de medicamentos como clorpromazina, procainamida, quinidina, difenilhidantoína e hidralazina, y en enfermedades autoinmunes como LES, síndrome de Sjögren, enfermedades mixtas del tejido conectivo, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Behcet y SIDA.

Recordemos que la púrpura trombocitopénica autoinmune tiene tres veces más probabilidades de aparecer en el paciente con LES cuando está presente el anticoagulante lúpico. La trombocitopenia se produce por unión de los AAF a los fosfolípidos de las plaquetas, lo que favorece su destrucción por el sistema fagocítico mononuclear.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con AAF consisten en trombosis de las arterias de la retina, cerebro, mesenterio, corazón, pulmones y miembros inferiores. La trombosis venosa ocurre en sitios poco habituales como las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), porta, axilar, renal y retiniana. También se ha observado *livedo reticularis* y se presentan abortos espontáneos recurrentes en el primer trimestre por trombosis de los vasos placentarios.

La predisposición *in vivo* de desarrollar trombosis se debe a múltiples mecanismos

1. La unión de los AAF a los fosfolípidos plaquetarios (factor plaquetario III), que favorece la adhesión y agregación plaquetaria
2. La unión de los AAF a los fosfolípidos endoteliales deteriora el endotelio, hecho que dificulta la generación de prostaciclina

(potente inhibidor de la agregación plaquetaria) y del “factor relajante del endotelio”, con el consiguiente espasmo vascular y cambios isquémicos

3. Los AAF promueven la coagulación a través de los factores VIII y V activados, en presencia de  $\text{Ca}^{2+}$  e inhiben la activación de la proteína C y S
4. Activan el complemento
5. Disminuye la expresión de anexina V
6. Reacción cruzada entre los anticuerpos antifosfolípido y los glucosaminoglucanos
7. Daño endotelial mediado por oxidantes

A pesar de los esfuerzos internacionales para estandarizar las pruebas de laboratorio que detectan AAF, el problema persiste debido a las variaciones que se presentan en la práctica. Los datos de prevalencia de estos anticuerpos varían de un centro a otro, lo cual ha contribuido a la generación de controversias para el entendimiento de esta enfermedad. A continuación se describe una secuencia lógica de las pruebas de laboratorio para el estudio de este síndrome.

### Anticuerpos contra el anticoagulante lúpico

*Primer paso.* Demostrar la prolongación del tiempo de coagulación en por lo menos una prueba de coagulación *in vitro* dependiente de fosfolípidos. Se recomienda hacer dos o más pruebas sensibles para descartar la presencia de anticuerpos anticoagulante lúpico. Dichas pruebas deben evaluar las distintas vías de la cascada de la coagulación.

1. La vía extrínseca de la coagulación (tiempo de protrombina diluido)
2. La vía intrínseca de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada, TTPa diluido, tiempo de coágulo sílica-coloidal, tiempo de coágulo caolín)
3. La vía final común de la coagulación (tiempo de veneno-víbora de Russell, tiempo de veneno-taipán, tiempos de textarín y ecarín)

*Segundo paso.* Falta de corrección del tiempo de coagulación al mezclar el plasma del paciente con otro normal.

*Tercer paso.* Se confirma la presencia de anticuerpos anticoagulante lúpico a través del acortamiento o corrección del tiempo de coagulación prolongado después de agregar fosfolípidos en exceso o plaquetas.

*Cuarto paso.* Si la prueba confirmatoria es negativa se deben excluir otras coagulopatías. Si se sospecha la presencia de un inhibidor, la confirmación se hace a través del uso de factores específicos de la coagulación.

### **Anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti $\beta_2$ -GPI**

Son detectados por inmunoanálisis enzimático (ELISA) y miden la reactividad inmunológica a fosfolípidos aniónicos (cardiolipina) o fosfolípidos unidos a una proteína ( $\beta_2$ - glicoproteína); el isotipo IgG es más específico que el IgM. La determinación de los títulos de estos anticuerpos es de suma importancia para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido, ya que títulos bajos se encuentran en individuos sanos y muchas patologías, mientras que títulos moderados y altos forman parte del criterio diagnóstico de la enfermedad. (Tabla N° 1).

TABLA N° 1. Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido\*

<b>Criterios clínicos</b>	<b>Criterios de laboratorio</b>
Trombosis vascular arterial o venosa (excluye trombosis venosa superficial)	Anticoagulante lúpico
Complicaciones en la gestación	Anticuerpos anticardiolipina (IgG/IgM)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres o más abortos consecutivos, menor de 10 semanas de gestación</li> <li>• Pérdida inexplicada de feto morfológicamente normal, de 10 o más semanas de gestación</li> <li>• Parto prematuro (menos de 34 semanas) debido a preeclampsia o insuficiencia placentaria</li> </ul>	Anticuerpos anti $\beta_2$ -GPI (IgG/IgM)

\*Se requiere un criterio clínico y otro de laboratorio

## TROMBOFILIA SECUNDARIA

En determinadas situaciones clínicas existe riesgo de trombosis. En estas condiciones se producen cambios biológicos relacionados con la inflamación y la respuesta inflamatoria de fase aguda, que desequilibran los mecanismos antitrombóticos protrombóticos. Actualmente se acepta que estas situaciones adquiridas pueden ocurrir en pacientes con una base genética que favorezca la trombosis con un riesgo trombotico mayor. A continuación se describen las causas más frecuentes de la práctica diaria.

**Síndrome nefrótico.** Estos pacientes son susceptibles de padecer trombosis y se ha asociado a diferentes factores pérdida renal de la ATIII, aumento del fibrinógeno y factor VIII, además de alteración de la función plaquetaria por la hiperlipidemia.

**Condiciones obstétricas.** Se presenta con mayor frecuencia en el último trimestre del embarazo y en el puerperio inmediato en mujeres mayores de 35 años. En el embarazo se describen en dos situaciones 1. Asociada a enfermedad tromboembólica venosa previa, y 2. Asociada a complicaciones tromboticas útero-placentarias, aborto en el primer y segundo trimestre del embarazo, retardo en el crecimiento intrauterino, preeclampsia y desprendimiento prematuro de la placenta. Los fenómenos tromboticos se deben a la compresión venosa y la relajación del músculo liso vascular inducido por las hormonas; también por el aumento de los factores de la coagulación (II, VII, VIII, X), aumento de la proteína C activada, disminución de los niveles de ATIII y proteína S, descenso de la actividad fibrinolítica y aumento del PAI-2 (inhibidor del activador del plasminógeno de tipo placentario).

**Uso de anticonceptivos orales.** Se observan por el uso de dosis altas de estrógenos que ocasionan disminución del tono vascular y vasodilatación, elementos que promueven la estasis venosa, además de proliferación del endotelio y engrosamiento de la íntima. También se produce aumento de los factores de la coagulación como el II, VIII, IX, X y fibrinógeno, y finalmente, disminución de la capacidad del plasma para inhibir el factor Xa.

**Neoplasias.** Es evidente desde hace mucho tiempo la relación entre neoplasia y enfermedad tromboembólica. Su frecuencia se ha estimado en alrededor de un 15% para todo tipo de cáncer, llegando incluso a un 50% para el cáncer de páncreas; además, representa

una complicación importante en el período postoperatorio de estos pacientes. La trombosis venosa profunda parece ser el primer signo de la presencia del tumor en más del 50% de los pacientes con cáncer del pulmón, útero y páncreas. La tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau) es patognomónica del cáncer más que la típica TVP de un solo miembro, y menos frecuente en este tipo de pacientes. Entre los mecanismos involucrados en su génesis se mencionan las fallas en el sistema fibrinolítico (hipofibrinólisis secundario a un aumento del PAI-1), anticuerpos anticoagulantes (*lupus-like*) y citoquinas procoagulantes proinflamatorias.

## DIAGNÓSTICO

Las pruebas de laboratorio para investigar un estado de hipercoagulabilidad deben cumplir los requisitos de especificidad, sensibilidad y ser clínicamente relevantes. Se ha de elaborar una cuidadosa historia clínica que haga hincapié en los antecedentes familiares y personales de trombosis: trombosis idiopática recurrente, primera trombosis en menores de 50 años de edad, trombosis en lugares inusuales (cerebral, mesentérica o axilares.), aborto recurrente, complicaciones gestacionales y púrpura fulminante neonatal, así como una evaluación inicial de laboratorio (pruebas biológicas de despistaje de los estados de hipercoagulabilidad [tabla 2]). El estudio incluye métodos funcionales y análisis moleculares de las dos alteraciones genéticas con mayor prevalencia en los pacientes con trombosis venosa: el factor V Leiden y la anomalía G20210 A de la protrombina.

Inicialmente, los métodos funcionales serían los de elección porque detectan déficits cuantitativos y cualitativos, mientras que los inmunológicos detectan solo los primeros. Finalmente, el estudio de hipercoagulabilidad debería incluir el análisis molecular del factor V (mutación Arg 506 por Glu) y protrombina (mutación G20210A) mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La hiperhomocisteinemia se diagnostica con los niveles de homocisteína, en condiciones basales o tras una sobrecarga oral con metionina. La confirmación de una alteración genética se produce con el análisis de las mutaciones en los genes que codifican las diversas enzimas que intervienen en el metabolismo de la

homocisteína, principalmente la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

El anticoagulante lúpico se identifica por la alteración de las pruebas dependientes de fosfolípidos (como el *test* del veneno de la víbora Russell diluido), demostración de la presencia de inhibidor mediante pruebas de mezcla con plasma normal y confirmación de que el inhibidor es fosfolípido dependiente mediante pruebas de neutralización plaquetaria. Finalmente, hay métodos comerciales de ELISA para cuantificar anticuerpos antifosfolípido y anticardiolipina utilizando un estándar internacional. Estudios recientes indican que el epítipo reconocido por estos anticuerpos sería la  $\beta$ 2-glucoproteína-1, habiéndose sugerido que la cuantificación de esta glucoproteína podría tener valor predictivo en la aparición de trombosis en sujetos con SAF.

TABLA N° 2. Pruebas biológicas de despistaje de los estados de hipercoagulabilidad

Factor V Leiden
Método coagulativo (resistencia a la proteína C activada)
Análisis genético mutación factor V-Arg506Glu
Análisis genético de la mutación G20210A de la protrombina
Antitrombina funcional
Proteína C funcional
Proteína S funcional y libre
Factores de coagulación: fibrinógeno, factor VIII
Anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina y anti- $\beta$ 2-GPI)
Concentración basal de homocisteína

## REFERENCIAS

- ANGELO AD &, VIGANO S. Protein S Deficiency. *Haematológica*. 2008; 93 498-50.
- BATES SM, GREER IA, MIDDELDORP S, VEENSTRA DL, PRABULOS AM, VANDVIK PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention

of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):e691S-736S.

BRASS LF, DIAMOND SL. Transport physics and biorheology in the setting of hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;14:906-17.

BAGLIN T, GRAY E, GREAVES M. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010; 149(2):209-20.

CHAN MY, ANDREOTTI F, BECKER RC. Hypercoagulable states in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 118(22):2286-97.

DAHLBACK B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorder. *Blood*. 2008; 11:219-27.

FURIE B, FURIE BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359: 938-949.

FORASTIERO R, MARTINUZZO M. The emerging role of multiple antiphospholipid antibodies positivity in patients with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11: 1255-63.

FORASTIERO R. Diagnóstico de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2016; 50 (2): 255-63.

HAYREH SS, ZIMMERMAN MB. Amaurosis fugax in ocular vascular occlusive disorders: prevalence and pathogenesis. *Retina*. 2014; 34(1):115-122.

HERNÁNDEZ MOLINA G, ESPERICUETA ARRIOLA G, CABRAL AR. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31: 382-8.

- JENNING I, COOPER P. Screening for thrombophilia A laboratory perspective. *Br J Biomed Sci* 2003; 60 (1):39-51.
- JILMA-STOHLAWETZ P, QUEHENBERGER P, SCHIMA H *et al.* Acquired von Willebrand factor deficiency caused by LVAD is ADAMTS-13 and platelet dependent. *Thromb Res.* 2016;137:196-201.
- LAWLOR M, PERRY R, HUNT BJ, PLANT GT. Strokes and vision: the management of ischemic arterial disease affecting the retina and occipital lobe. *Surv Ophthalmol.* 2015; 60(4):296-309.
- MEMBRE A, WAHL D, LATGER V. The effect of platelet activation of the hypercoagulability induced by murine monoclonal antiphospholipid antibodies. *Haematology* 2008; 93:566-573.
- MIDDELDORP S, LEVI M. Thrombophilia a update. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33 563-572.
- MIYAWAKI Y, SUZUKI A, FUJITA J, MAKI A, OKUYAMA E, MURATA M, *et al.* Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med.* 2012 ; 366:2390-6.
- NAKASHIMA MO, ROGERS HJ. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res.* 2014; 49(2):85-94.
- PENGO V, RUFFATTI A, DEL ROSS T, TONELLO M, CUFFARO S, HOXHA A *et al.* Confirmation of the initial of the antiphospholipid antibody positivity depends on antiphospholipid antibody profile. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 1053-8.
- RUIZ IG, CROWTHER M, BRANCH W, KHAMASHTA MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376:1498-509.

ROSENDAAL FR, VAN HYCKAMA. Estrogens, progestones and Thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1371-1380.

SELIGSOHN U, LUBETSKY A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1222-1231.

STEVENS SM, WOLLER SC, BAUER KA *et al*. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):154-64.

TRIPODI A, DE GROOT PG, PENGO V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med*. 2011; 270:110-22.

WOLBERG AS, ALEMAN MM, LEIDERMAN K, MACHLUS KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg*. 2012;114:275-85.

## DISPROTEINEMIA

Se entiende por disproteinemia un trastorno en la proporción de las proteínas en la sangre. Si se produce un exceso de ellas se llama *hiperproteinemia*, si hay una disminución se llama *hipoproteinemia*, y si existen fracciones anormales, *paraproteinemia*. Las hepatopatías producen alteraciones en la composición proteica del plasma en virtud de cuatro características específicas del hígado:

1. El hígado es un órgano que sintetiza proteínas, recibe los aminoácidos procedentes de la dieta y regula su volumen mediante funciones de transaminación, ureogénesis y gluconeogénesis. Estudios mediante canulación de la vena porta, arterias y venas hepáticas han demostrado que el balance nitrogenado de los aminoácidos captados por el hígado se distribuye de la siguiente forma: un 57% se transforma en urea, un 14% en proteínas endógenas hepáticas y un 6% en proteínas plasmáticas, excepto las inmunoglobulinas. Por tanto, un déficit en la síntesis proteica hepática se refleja en el plasma sanguíneo como hipoproteinemia.
2. El hígado forma parte de la anatomía funcional del sistema inmune a través del sistema fagocítico mononuclear (células de Kupffer), razón por la que es un órgano que elimina antígenos mediante funciones dependientes de la inmunidad inespecífica y de complejos inmunes a través de los receptores para el fragmento Fc de la IgG. La disfunción hepática, en este sentido favorece la circulación de antígenos libres y complejos inmunes.
3. La situación anatómica del hígado es de especial interés en la disproteinemia. Localizado en el sistema portal, recibe no solo los elementos nutritivos de la ingesta, sino también gran cantidad de antígenos diversos (proteicos, bacterianos, virales, micóticos) procedentes del tubo digestivo, que en situaciones fisiológicas elimina; de esta manera es un órgano de filtro entre el exterior y el medio interno. Además, por formar parte del sistema portal le confiere un carácter tanto vascular como hemodinámico que en

condiciones patológicas lleva a la formación de *shunts* venosos que se instauran entre el sistema portal y la circulación general.

4. Las características de la disproteinemia varían si el hígado se compromete de forma aguda o crónica. Una afectación aguda aumenta la síntesis de los reactantes de fase aguda, mientras que una crónica se caracteriza por fenómenos autoinmunes (síntesis de autoanticuerpos) que pueden conducir a cirrosis, lo que favorece la formación de la circulación colateral con la consecuente aparición de hipergammaglobulinemia policlonal (puente beta-gamma).

**Patogenia de la disproteinemia hepática.** Como consecuencia de las múltiples funciones que posee el hígado y los diversos factores responsables de la disproteinemia, se describen tres mecanismos patológicos de las proteínas en los distintos tipos de hepatopatía: aumento de reactantes de fase aguda, alteraciones en la síntesis de inmunoglobulinas y presencia de proteínas específicas.

## ALTERACIÓN DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA (RFA)

Se ha demostrado en pacientes con hepatitis viral B en fase aguda la presencia de un patrón de RFA específico caracterizado por elevación de la alfa 1-antitripsina, disminución de la haptoglobina y niveles normales de orosomucoide. Sin embargo, dichas alteraciones no se limitan a las hepatitis, sino que están presentes en un 30% de las hepatopatías en general, acompañadas de una disminución de los valores de albúmina y niveles normales de fibrinógeno. La presencia de los RFA típicos de las hepatopatías se ha observado en los pacientes bajo tratamiento con estrógenos sin daño hepático, no obstante, es bien sabido que los estrógenos inducen la síntesis de  $\alpha 1$ -AT.

**Alfa 1-antitripsina ( $\alpha 1$ -AT).** El aumento de la alfa 1-antitripsina sugiere actividad inflamatoria y necrosis hepatocelular; dicha alteración se debe a que las enzimas proteolíticas liberadas por leucocitos y macrófagos son el estímulo para su síntesis y aumento sérico. En la esteatosis hepática es frecuente encontrar valores aumentados de  $\alpha 1$ -AT.

**Haptoglobina.** Los niveles de haptoglobina disminuyen dependiendo del grado de fibrosis o cirrosis hepática, factores que llevan a la hipertensión portal. La disminución puede ser consecuencia

de hemólisis, hiperesplenismo o eritropoyesis ineficaz, observado particularmente en los pacientes con hepatopatía alcohólica.

*Orosumucoide.* Esta proteína es un RFA, y de ahí su incremento en los procesos inflamatorios y cirugías. Su aumento ocurre a las dos horas de la alteración que la origina y disminuye abruptamente a los 4-5 días, comportándose en este sentido como la VSG y PCR. Los pacientes que padecen cáncer gástrico o colon con metástasis hepática (proliferación celular) presentan aumento sérico del orosumucoide y su medición se puede utilizar en el seguimiento de estos pacientes como un marcador tumoral.

Existen otras dos proteínas que a pesar de no ser consideradas RFA se correlacionan con daño hepático y pueden ser indicadoras de actividad de la enfermedad, entre ellas la beta 2 microglobulina ( $\beta$ 2-M) y la lisozima.

*Beta 2 microglobulina.* Se encuentra aumentada en las hepatitis (aguda y crónica) y en la cirrosis hepática, así como también en pacientes con enfermedad renal crónica (por disminución de la filtración glomerular). Los niveles de  $\beta$ 2-M no varían con las cifras de transaminasas y bilirrubina, lo que indica que su aumento sérico no es consecuencia de la necrosis de los hepatocitos. El aumento de esta proteína en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide y en la saliva de los enfermos portadores del síndrome de  $\beta$ 2-M Sjögren está relacionado con el grado de infiltración linfocitaria hepática. La activación *in vitro* de los linfocitos induce un aumento sérico de la  $\beta$ 2-M. En oncohematología es utilizada como un marcador pronóstico importante en los síndromes linfoproliferativos crónicos (linfoma no Hodgkin, leucemia linfoide crónica y mieloma múltiple).

El hígado normal contiene 1.000 linfocitos por cada 10 mg de tejido hepático, y en la hepatitis viral aguda se encuentran entre 100.000 a 250.000 linfocitos en la misma cantidad de tejido. En la fase incipiente de la hepatitis alcohólica con infiltración polimorfonuclear, el conteo de los linfocitos hepáticos permanece en rangos normales, pero posteriormente, cuando desaparecen los polimorfonucleares, la cantidad de linfocitos aumenta de 40.000 a 60.000 por 10 mg de tejido hepático. En los pacientes con hepatopatía bajo tratamiento con esteroides disminuyen los niveles séricos de  $\beta$ 2-M, como ocurre en la hepatitis crónica activa, en la cual es característica la infiltración linfocitaria. En los pacientes con cirrosis biliar primaria, esta proteína es considerada un marcador inflamatorio de

la enfermedad. En líneas generales, los niveles de  $\beta$ 2-M se relacionan con el grado de infiltración linfocitaria, descartando aquellos pacientes que presentan enfermedad renal crónica, hepatopatías secundarias (linfomas), neoplasias sólidas o sepsis.

*Lisozima.* La lisozima ha sido considerada un marcador de actividad macrofágica. En determinadas hepatopatías existe un déficit en la función macrofágica del sistema fagocítico-mononuclear, por lo que es considerado un marcador de actividad de las células de Kupffer y de hepatitis aguda; por tanto, los niveles séricos de lisozima se encuentran disminuidos en la hepatitis aguda, aunque normales en los pacientes con cirrosis. Estos valores se también se correlacionan con las tasas de aclaramiento plasmático de los coloides sulfurados producidos por las células de Kupffer. En la hepatitis aguda se encuentran disminuidas tanto la lisozima como el aclaramiento de los coloides, fenómeno que indica un bloqueo en su eliminación, la cual es transitoria y su consiguiente recuperación a valores séricos normales se produce una vez concluida la fase aguda de la enfermedad.

En resumen, las alteraciones hepáticas de los RFA en las hepatopatías indican de manera general:

1. La  $\alpha$ 1-AT como marcador de actividad inflamatoria y necrosis
2. El orosomucoide como marcador de esteatosis hepática
3. La haptoglobina como marcador de hiperesplenismo y hemólisis
4. La  $\beta$ 2-M como marcador de infiltración linfocitaria
5. La lisozima como marcador de actividad de las células de Kupffer

## ALTERACIONES EN LA SÍNTESIS DE INMUNOGLOBULINAS

La hepatopatía se asocia clásicamente con tres fenómenos patológicos en la producción de inmunoglobulinas: hipergammaglobulinemia policlonal, producción de autoanticuerpos y generación de complejos inmunes y crioglobulinas

**Hipergammaglobulinemia.** La hipergammaglobulinemia hepática es un proceso complejo que incluye tres mecanismos en su producción, a saber: La instauración de *shunts* venosos, el estado

funcional de las células de Kupffer y el equilibrio funcional de los linfocitos en la regulación de la respuesta inmune. Estos tres mecanismos permiten clasificar las hipergammaglobulinemia hepática en tres tipos según el factor predominante.

Hipergammaglobulinemia prehepática. Producida por la presencia de “shunts” venosos

Hipergammaglobulinemia intrahepática. Secundaria a la saturación o disfunción de las células de Kupffer, acompañadas por la presencia de “shunts” intrahepáticos

Hipergammaglobulinemia extrahepática. Como consecuencia del desequilibrio funcional de los mecanismos regulatorios de la inmunidad humoral

Los niveles elevados de IgA en los pacientes con hepatopatías tienen especial interés; modelos animales (ratones) han demostrado que el hígado capta IgA dimérica (IgA-D) del plasma y la transporta a la bilis ejerciendo una función de “órgano de bombeo de IgA” desde el plasma al tracto gastrointestinal. Esta función se lleva a cabo mediante un receptor localizado en la membrana del hepatocito que fija IgA-D y corresponde al componente secretor (CS) que se encuentra localizado en las células del epitelio biliar, de forma que la IgA-D unida al CS es transportada activamente por el hepatocito a los conductillos biliares (IgA-S). En los sujetos normales, los niveles de IgA-D sérica no sobrepasan 1-2 mg/dl, mientras que en la cirrosis hepática y hepatitis aguda pueden alcanzar valores de 25 a 45% de IgA total sérica. En vista de lo anterior se plantea lo siguiente:

1. La IgA-S se transporta de forma activa desde el plasma a la bilis, no así con las IgG e IgM
2. El transporte activo solo se produce en el hígado, no así en otros fluidos como la leche, saliva, orina, exudado bronquial o jugos gástricos; por consiguiente, el hígado depura complejos IgA-antígeno mediante transporte activo mientras que no lo hace con complejos IgG-antígeno
3. En los humanos existen dos mecanismos de excreción de IgA S: el primero a través del CS localizado en las células del epitelio biliar responsables de la IgA-S en la bilis, y el segundo a través de receptores carbohidratados localizados en el hepatocito, responsables de la IgA-D biliar

4. El transporte de IgA hacia la bilis es un mecanismo que posee dos implicaciones: potencia la inmunidad humoral local del intestino y elimina los antígenos conjugados al torrente circulatorio
5. El aumento de la IgA en la hepatopatía es consecuencia de un aumento de la síntesis de IgA-D y un bloqueo de la depuración hepática de la IgA-D

### Autoanticuerpos

El hígado posee antígenos específicos e inespecíficos de otros órganos que están implicados en la patogenia y diagnóstico de las hepatopatías. Se han determinado en pacientes con hepatopatías anticuerpos antinucleares, mitocondriales, microsómicos, de membrana basal, de conducto biliar y de músculo liso. La determinación de estos anticuerpos séricos se ha utilizado para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades hepáticas, a pesar de no ser específicos de ellas. Los anticuerpos antimitocondriales se encuentran en un 90% de pacientes con cirrosis biliar primaria, y los anticuerpos anti-ADN y antimúsculo liso en la hepatitis crónica autoinmune; estos últimos, cuando están elevados los IgG, tienen valor patológico, no así cuando son IgM.

### Complejos inmunes y crioglobulinas

La presencia de complejos inmunes y crioglobulinas explican las manifestaciones clínicas que se observan en las hepatopatías, tales como erupciones cutáneas, proteinuria, insuficiencia renal, artralgias, trombocitopenias, hipocomplementemia y fenómeno de Raynaud. En la cirrosis biliar primaria, la hepatitis aguda y la crónica se encuentran complejos inmunes crioprecipitables que contiene HBs-Ag y C3; igualmente, complejos inmunes en sangre y tejidos de pacientes con hepatitis alcohólica. En la cirrosis biliar primaria se ha demostrado que estos complejos están formados por anticuerpos antimitocondriales IgG.

La presencia de los complejos inmunes en las hepatopatías ha permitido dilucidar la relación existente entre hepatopatía y glomerulonefritis, artritis, vasculitis, poliartalgias y acrodermatitis. El 70% de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial es portador de disfunción hepática; en más del 40% de los casos se ha demostrado una infección por el virus de la hepatitis B y un 60% de hepatitis C; la crioglobulinemia es considerada como una secuela sérica de la hepatitis B y C respectivamente.

## ALTERACIONES PROTEICAS ESPECÍFICAS

*Alfa-fetoproteína.* Se sintetiza en el hígado fetal y el tracto gastrointestinal; predomina en el feto y recién nacido. En la vida adulta está presente en menos de 25 ng/ml, y valores superiores se observan durante el embarazo, hepatocarcinoma, teratomas, defectos del tubo neural y aumento discreto en enfermedades no tumorales. El aumento de la alfa fetoproteína en las hepatopatías por encima de 100 ng/ml es un signo de mal pronóstico que sugiere hepatocarcinoma, y valores inferiores a 100 ng/ml son transitorios y expresan regeneración hepática o la presencia de HBsAg.

*Alfa-1 antitripsina.* El déficit congénito de esta proteína se ha asociado a la aparición temprana de enfisema pulmonar grave y con la cirrosis hepática infantil (en especial los homocigotos para el fenotipo PiZ). La cirrosis secundaria al déficit de  $\alpha$ 1-AT cursa con depósitos intracelulares hepáticos de glóbulos PAS +, cuya presencia se asocia con el fenotipo PiZ, no así los de fenotipos PiM. En los estados de heterocigotos PiMZ se ha detectado una mayor incidencia de cirrosis hepática, cáncer hepatocelular y paraproteinemia.

*Ceruloplasmina.* La enfermedad de Wilson es una patología degenerativa y progresiva cerebral asociada a cirrosis hepática, presencia de anillo de Kayser-Fleischer y déficit de ceruloplasmina. El aumento de los niveles séricos de cobre es tóxico para el cerebro, hígado, glóbulos rojos, riñón y ojos. Se debe a un bloqueo en la excreción del cobre por los lisosomas hepáticos hacia la bilis y su respectiva acumulación.

## DISPROTEINEMIA Y HEPATOPATÍAS

En términos generales, las hepatopatías no se correlacionan con modelos específicos de disproteinemia; sin embargo, existen alteraciones séricas que se asocian con mayor frecuencia a distintos tipos de enfermedades hepáticas.

### Hepatitis aguda

La disproteinemia de la hepatitis aguda se caracteriza por un patrón de reactante de fase aguda con un incremento de la  $\alpha$ 1-AT,  $\beta$ 2-M y disminución de la lisozima (respuesta inmune). Se ha descrito la presencia de IgA de alto peso molecular con valores

superiores a los hallados en la cirrosis hepática secundaria al componente obstructivo hepático. En la hepatitis aguda con HBsAg positivo se observan complejos inmunes circulantes formados por anticuerpos IgM contra HBsAg y parece ser que la depuración de estos elementos está relacionada con el mal pronóstico de la enfermedad. Las hepatitis fulminantes cursan con disminución de la síntesis proteica (hipoproteinemia e hipoalbuminemia) y disminución de las proteínas sintetizadas por el hígado ( $\alpha$ 1-AT, haptoglobina, transferrina, orosomucoide, C8, fibrinógeno).

### Hepatitis crónica

La hepatitis crónica persistente cursa con un patrón disproteínico similar a la hepatitis aguda. La hepatitis crónica activa se caracteriza por la presencia de complejos inmunes circulantes, autoanticuerpos anti-ADN y músculo liso, hipergammaglobulinemia policlonal, aumento de la  $\beta$ 2 -M y un patrón de reactante de fase aguda que sugiere una reagudización de la enfermedad.

### Cirrosis biliar primaria

La alteración sérica característica de este trastorno es la presencia de autoanticuerpos antimitocondriales que producen complejos inmunes de tipo IgG; también es factible encontrar hipergammaglobulinemia policlonal de tipo IgM y niveles aumentados de  $\beta$ 2-M.

### Cirrosis hepática

El patrón disproteínico de la cirrosis hepática es variable y está influido por el trastorno de base, no obstante se observa hipergammaglobulinemia policlonal de tipo IgA polimérica, hipoalbuminemia y déficit de las proteínas de síntesis hepática. En relación con el trastorno desencadenante de la cirrosis será la biliar primaria y no la alcohólica la que presente autoanticuerpos (anti-DNA, antimúsculo liso, antimitocondriales) complejos inmunes, crioglobulinemia,  $\beta$ 2 -M aumentados, haptoglobina disminuida y reactantes de fase aguda en fase de reagudización. La aparición de un hepatocarcinoma secundario a la cirrosis hepática se evidencia por un aumento de la  $\alpha$ 1-AT, alfa fetoproteína y una disminución de las inmunoglobulinas IgG e IgA, e inversión del cociente IgA/IgM.

## REFERENCIAS

- CHOJKIER M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanism. *J Clin Gastroenterology* 2005; 39 (4 suppl 2):S143-146. Review.
- CHOPRA S & GRIFFIN PH. Laboratory test and diagnostic procedures in evaluation of liver disease. *Am J Med.* 1985; 79: 221-230.
- EFTHMIU P, MARKENSON JA. Role of biological agents in immune-mediated inflammatory diseases. *South Med J.* 2005; 98 (2):192-204.
- MEHTA RT, KRANTZ SB. Haematological disorders in liver disease. *Trends in Experimental and Clinical Medicine Forum* . 1992; 8:8-25.
- O'CONNEL TX, KASRAVI B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *AFP.* 2005; 71(1):105-112.
- QUINLAN GJ, MARTIN GS, EVANS TW. Albumin: biochemical properties and therapeutical potential. *Hepatology.* 2005; 41 (16): 1211-1219.
- ROCKEY DC, CADWELL SH, GOODMAN ZD, NELSON ROF C. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009; 49:

## PROTEÍNAS SÉRICAS EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Los actuales progresos científicos y tecnológicos han permitido identificar innumerables proteínas en el suero, líquidos y tejidos del organismo. El valor total de las proteínas plasmáticas es de 6 a 8 g/dl: la albúmina 3.3 a 5.5 g/dl y las globulinas 2.3 a 3.5 g/dl. Dentro de las gammaglobulinas (globulinas  $\delta$ ) existen cinco tipos de inmunoglobulinas, a saber: Ig A, Ig D, Ig E, Ig G e Ig M. Mediante la electroforesis de las proteínas séricas y la inmunolectroforesis de las proteínas séricas y urinarias se puede establecer el diagnóstico de un grupo de enfermedades hematológicas; por otra parte, la determinación de anticuerpos específicos es de gran valor para el diagnóstico de las enfermedades que tienen un trasfondo autoinmune.

La composición de las proteínas es muy heterogénea, la electroforesis permite distinguir, por lo menos, cinco bandas bien definidas, y gracias al uso de sistemas de integración óptica se obtienen trazos electroforéticos compuestos por desniveles fácilmente discernibles. Dentro de estas bandas, la más rápida y densa (según la velocidad de migración) es, en condiciones normales, la albúmina; seguida de las agrupaciones de globulinas alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub>, beta y gamma (Fig. N° 1).

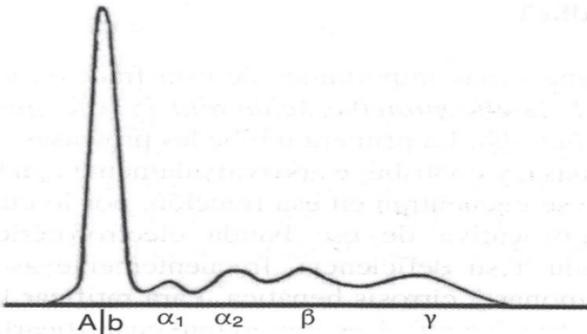


FIGURA N° 1. Electroforesis de las proteínas séricas

Las proteínas séricas pueden aumentar o disminuir en un grupo heterogéneo de enfermedades; así, tenemos:

## HIPERPROTEINEMIA

### 1. Gammapatías

*Policlonales:* enfermedades inflamatorias crónicas, hepáticas crónicas (cirrosis), autoinmunes (LES), infecciones parasitarias (Kala-Azar) y neoplasias malignas.

*Monoclonales:* mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, gammapatías monoclonales de significado indeterminado y amiloidosis primaria

### 2. Hemoconcentración (deshidratación)

### 3. Pseudohiperproteinemia (deseccación parcial de muestras de suero conservadas en tubos insuficientemente tapados)

## HIPOPROTEINEMIA

### 1. Disminución en la ingesta de proteínas

### 2. Absorción intestinal deficiente

### 3. Disminución en la síntesis proteica (enfermedades hepáticas)

### 4. Pérdidas renales y gastrointestinales

### 5. Gammapatías de cadenas ligeras (mieloma de Bence-Jones) que cursa con hipogammaglobulinemia

## SEMIOLÓGÍA DE LAS ALTERACIONES ELECTROFORÉTICAS DEL SUERO

**ALBÚMINA SÉRICA.** Es la proteína que produce el hígado en mayor cantidad; representa el 50% de las proteínas séricas y contribuye con 2/3 de la presión coloidosmótica del plasma. La albúmina tiene un peso molecular de 68.000 D, consta de 584 aminoácidos y es extremadamente hidrosoluble. El hígado sintetiza de 10 a 15 g de albúmina diariamente, su vida media es de 16 horas, pasa del plasma a los sitios de almacenamiento (espacio intersticial de la

piel, músculos y vísceras), en donde tiene una vida media de 20 días. La mayoría de las enfermedades conduce a una disminución de los niveles de la albúmina sérica. Cuando es muy marcada se debe pensar en enfermedad hepática, renal o sistémica significativa. En líneas generales, la *hipoalbuminemia* puede ser por *disminución de la síntesis*, como en las hepatopatías crónicas, alcoholismo, desnutrición (por falta de aminoácidos), infecciones graves, y por *pérdida excesiva*, como ocurre en el síndrome nefrótico, quemaduras, mala absorción intestinal y enteropatías perdedoras de proteínas.

**GLOBULINAS SÉRICAS.** Estas proteínas están formadas por las globulinas alfa y beta, producidas por los hepatocitos, y las globulinas gamma (inmunoglobulinas), producidas por los linfocitos B (células plasmáticas). Se analizarán las globulinas más usadas en la práctica diaria.

**Globulinas alfa<sub>1</sub>** (VN= 0.2-0.4 g/dl). En este grupo de proteínas se encuentra la antitripsina alfa<sub>1</sub>, la glucoproteína ácida, las lipoproteínas de alta densidad, las alfa-fetoproteínas y algunas proteínas transportadoras de hormonas (cortisol y tiroxina).

**Hipoglobulinemia alfa<sub>1</sub>.** Se observa en la deficiencia no hereditaria de antitripsina alfa<sub>1</sub>, el síndrome de membrana hialina y el síndrome nefrótico. La antitripsina alfa<sub>1</sub> (VN= 85-213 mg/dl) representa el 70% de la fracción de la alfa<sub>1</sub>, y su función es la de inhibir la tripsina; valores bajos están relacionados con el enfisema pulmonar y la cirrosis hepática (Fig. N° 2).

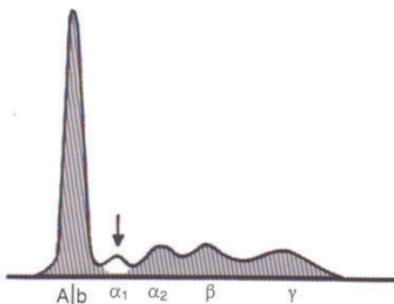


FIGURA N° 2. Patrón electroforético de deficiencia de antitripsina alfa<sub>1</sub>

**Hiperglobulinemia alfa<sub>1</sub>.** Se ve en neoplasias malignas, procesos inflamatorios, obstrucciones biliares, embarazo y medicamentos (estrógenos). La glicoproteína ácida alfa<sub>1</sub> representa el 30% de la fracción

alfa<sub>1</sub>, se encuentra elevada en las patologías inflamatorias crónicas y degenerativas y muy aumentada en las enfermedades malignas.

**Globulinas alfa<sub>2</sub>** (VN= 0.5-1 g/dl). En este grupo se encuentran ceruloplasmina, haptoglobina, macroglobulina-alfa<sub>2</sub> y, en menor proporción, eritropoyetina.

### *Hipoglobulinemia alfa<sub>2</sub>*

*Hipoceuroplasminemia*. Adquiridas: síndrome nefrótico, síndrome de malabsorción, hepatopatías y síndrome de Menke. Hereditarias: enfermedad de Wilson (Fig. N° 3).

*Hipohaptoglobulinemia*. Anemia hemolítica autoinmune, anemia microangiopática, reacciones postransfusionales, paludismo y hemoglobinuria paroxística nocturna. La haptoglobina (VN = 16-199 mg/dl) representa el 2% de la alfa<sub>2</sub> y es una proteína de fase aguda, por lo que se eleva en presencia de inflamación aguda, necrosis o destrucción tisular. Es muy importante para el diagnóstico de las crisis de las anemias hemolíticas, situación que hace disminuir sus niveles séricos.

### *Hiperglobulinemia alfa<sub>2</sub>*

*Hiperceuroplasminemia*: neoplasias, infecciones, embarazo, uso de anticonceptivos orales y estrógenos.

*Hiperhaptoglobulinemia*: neoplasias, infecciones, traumatismos y terapia androgénica.

*Hipermacroglobulinemia alfa<sub>2</sub>*. Representa el 25% del valor de la globulina alfa<sub>2</sub> y se eleva en el síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin.

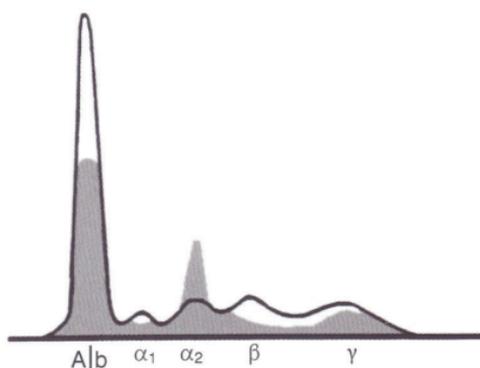


FIGURA N° 3. Patrón electroforético del síndrome nefrótico

**Globulinas beta** (VN= 0.6-1.2 g/dl). Tienen un contenido proteico del 25% y transportan la mayor parte de los lípidos séricos. En este grupo de proteínas se encuentran la transferrina, varias fracciones del complemento (C2, C3, C4, C6, C7), la hemopexina y la proteína C reactiva. La transferrina (VN= 230-390 mg/dl), normalmente representa el 60% de las beta<sub>1</sub> y es importante para el transporte del hierro. La ferritina (VN= H 30 a 284 ng/ml; M 6 a 186 ng/ml) es la proteína que almacena el hierro, razón por la que funciona como reserva de hierro del organismo; su disminución orienta al diagnóstico de anemia ferropriva, y su elevación, a anemias de las enfermedades crónicas (neoplasias e infecciones)

### *Hipoglobulinemia beta*

*Hipotransferrinemia.* Puede ser congénita: atransferrinemia, o adquirida: desnutrición, hepatopatías crónicas, infecciones crónicas, neoplasias renales, enteropatías con pérdida de proteínas, síndrome nefrótico y quemaduras.

*Hipohemopexinemia:* procesos hemolíticos, síndrome nefrótico, hepatopatías y lupus eritematoso sistémico.

### *Hiperglobulinemia beta*

*Hipertransferrinemia:* anemias por deficiencia de hierro.

*Hiperhemopexinemia*: uso de sales de hierro (endovenoso), hiperliproteinemia, hipercolesterolemia primaria y la secundaria al síndrome nefrótico.

*Otras*: diabetes mellitus, mixedema, ictericia obstructiva, xantomatosis, aterosclerosis, hipertensión maligna y periarteritis nudosa.

**Gammaglobulinas** (VN= 0.7-1.7 g/dl). Dentro de este grupo se encuentran cinco tipos de inmunoglobulinas Ig G (615-300 mg/dl), Ig A (60-300 mg/dl), IgM (50-350 mg/dl), Ig D (0-14 mg/dl) y E (10-180 mg/d). Su elevación puede ser en forma de una espiga (monoclonal) o amplia (policlonal). La elevación monoclonal de las gammaglobulinas se observa en enfermedades como mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de cadenas pesadas, y la elevación policlonal en cirrosis hepática, artritis reumatoide e infecciones crónicas (tuberculosis).

### *Hipogammaglobulinemia*

*Trastornos en los que se pierden inmunoglobulinas en forma excesiva*: síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, quemaduras, paracentesis frecuentes.

*Síntesis defectuosa de inmunoglobulinas*: agammaglobulinemia y hipogammaglobulinemia congénita.

*Enfermedades linfoproliferativas*: leucemia linfoide crónica, enfermedades de cadenas pesadas y mieloma de Bence-Jones (cadenas ligeras).

### *Hipergammaglobulinemia*

*Policlonal*: hepatopatías crónicas, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y esclerodermia); infecciones crónicas (tuberculosis, lepra, paludismo, Kala-Azar, actinomicosis), agudas (mononucleosis infecciosa), neoplasias (linfoma de Hodgkin y metástasis) (Figs. N° 4 y 5).

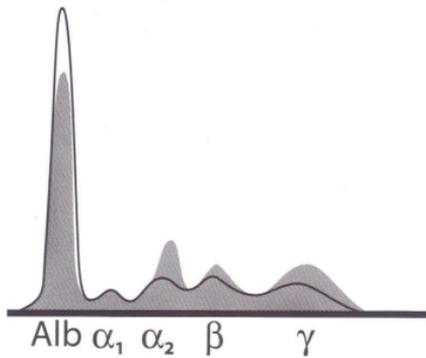


FIGURA N° 4. Patrón electroforético policlonal

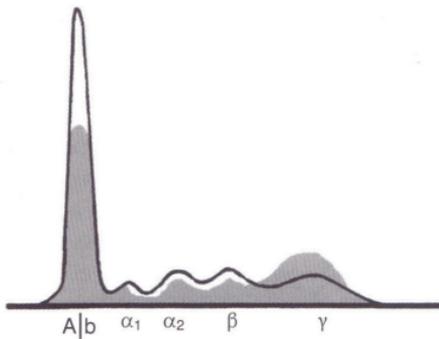


FIGURA N° 5. Patrón electroforético de hepatitis grave

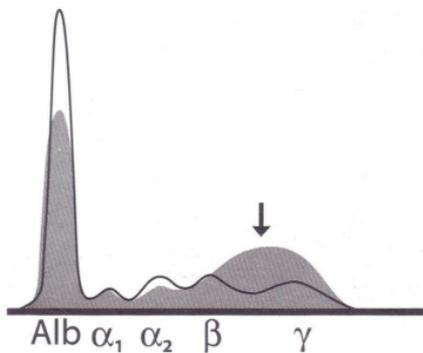


FIGURA N° 6. Patrón electroforético de cirrosis, puente beta-gamma

El patrón electroforético de la cirrosis hepática se distingue de la gammopatía policlonal en que en esta última existe un aumento de las globulinas alfa 1 y 2, beta y la ausencia del “puente

*beta-gamma*”; este se define como un incremento en la síntesis de las inmunoglobulinas mayores, IgG, IgA, IgM, hecho que hace desaparecer la fracción correspondiente a las globulinas beta originando un componente proteico de base ancha en el cual están fusionadas las globulinas beta y gamma (Fig. N° 6).

*Monoclonal.* Mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y gammapatías monoclonales de significado indeterminado (Fig. N° 7).

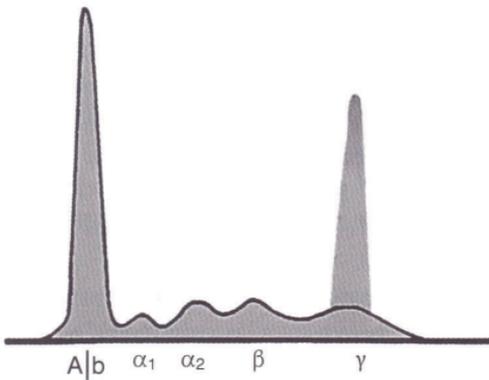


FIGURA N° 7. Patrón electroforético de gammapatía monoclonal

**Inmunoglobulinas.** Son glicoproteínas plasmáticas que tienen actividad de anticuerpos y son producidas por los linfocitos B (células plasmáticas). Ellas migran electroforéticamente como gammaglobulinas y comprenden cinco clases mayores de inmunoglobulinas (Ig G, Ig A, Ig M, Ig D e Ig E).

Estas moléculas están formadas por cadenas polipeptídicas de diferente tamaño molecular y dispuestas en forma de “Y”, estas poseen dos brazos (cada uno formado por una porción de cadena pesada idénticas y una de cadena ligera idénticas) y el tallo, constituido por dos porciones de cadena pesada. Los brazos y el tallo están unidos por puentes disulfuro. El sitio de unión de los antígenos se ubica en la parte final de los brazos y se conoce como la parte FAB de las Ig. La región constante de las cadenas pesadas está constituida por la G, A, M, D y E, tiene un peso molecular que varía entre 50.000 y 70.000 KDa y determina la clase de inmunoglobulina. Las dos cadenas ligeras pueden ser kappa ( $\kappa$ ) o lambda ( $\lambda$ ), están

presentes en las cinco clases de inmunoglobulinas y tienen un peso molecular aproximado de 23.000 KDa. El tallo (parte FC) cumple otras funciones biológicas como la activación del complemento y la unión a receptores de la superficie de las células (basófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos). A continuación se describen las diferentes inmunoglobulinas.

**Ig G.** Es la inmunoglobulina más abundante en el suero (el 75% de todas la inmunoglobulinas) con un vida media de 3 semanas. Tiene propiedades antivirales, antibacterianas, neutralizantes de toxinas y de opsonización. Es la única inmunoglobulina que traspasa la barrera placentaria, hecho que garantiza la inmunización del recién nacido en los primeros meses de vida. Los anticuerpos Ig G enlazados al antígeno (complejo inmune o complejo antígeno-anticuerpo) pueden fijar y activar el complemento por la vía clásica. Por otra parte, las células del SFM poseen receptores específicos para las Ig G, y por esta razón participa en los mecanismos de fagocitosis como sistema de ampliación de la respuesta inmune.

**Ig A.** Está ubicada en la superficie de las mucosas y es producida por los linfocitos B de las placas de Peyer, amígdalas y otros tejidos linfoides mucosos. Existen la Ig A secretora y la Ig A sérica. La *Ig A secretora* es la principal Ig de los anticuerpos, con acción antimicrobiana protectora de la saliva, lágrimas, sudor, calostro, líquido prostático, moco nasal y secreciones (bronquiales, gastrointestinales y genitourinarias). La *Ig A sérica* comprende las antitoxinas, aglutininas, isoaglutininas y crioglobulinas. La IgA se puede elevar en las enfermedades del tejido conectivo, alcoholismo, ictericia obstructiva y la cirrosis biliar primaria; además, pueden estimular el complemento por la vía alterna.

**IgM.** Es una macroglobulina que se ubica en la superficie de las células B y constituye el primer anticuerpo que se genera en la respuesta inmunológica (respuesta primaria aguda), siendo el primero que se forma en el neonato. Es un excelente activador de la citólisis dependiente del complemento, por lo que es una defensa poderosa de primera línea contra las bacterias. Disminuye en el síndrome nefrótico y la agammaglobulinemia.

**Ig D.** Constituye uno de los receptores de antígenos más importantes de la membrana de los linfocitos B.

**Ig E.** Es la inmunoglobulina de menor concentración en el suero y la más importante en los trastornos alérgicos. Las células inflamatorias que forman parte de la respuesta alérgica (basófilos y mastocitos) poseen anticuerpos IgE absorbidos de la sangre y actúan como receptores de antígenos. Cuando estas células entran en contacto con el antígeno liberan sustancias mediadoras inflamatorias causantes de las manifestaciones clínicas de las enfermedades alérgicas. Por esta razón es importante en la hipersensibilidad inmediata (tipo I) y contiene los anticuerpos implicados en la anafilaxia y la sensibilidad cutánea.

## GAMMAPATÍAS

Las gammapatías pueden presentarse en dos formas, la *monoclonal* (IgM), observada en el mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenström y en la enfermedad de cadenas pesadas, y la *poli-clonal*, con aumento de todas las inmunoglobulinas, en enfermedades inflamatorias crónicas como LES y hepatitis activa crónica. En el MM, cualquier Ig puede elevarse, mientras que la IgM es más frecuente en otras entidades malignas como la macroglobulinemia de Waldenström.

**Gammapatía monoclonal.** La gammapatía monoclonal comprende un grupo de enfermedades generalmente de carácter maligno y se caracterizan por la elevación notable y exclusiva de las gammaglobulinas. La electroforesis de las proteínas séricas revela la proteína monoclonal característica (espiga-M) en la región  $\gamma$  o  $\beta$  en el 80% de los casos. Otros exámenes que complementan el estudio de estos pacientes son la cuantificación de las inmunoglobulinas séricas, la inmuno-electroforesis de las proteínas en la orina, el calcio sérico, examen de la MO, macroglobulina  $\beta_2$ , viscosidad sanguínea y crioglobulinas séricas.

En líneas generales, la gammapatía monoclonal se puede clasificar así:

1. Gammapatías monoclonales malignas
  - a. Mieloma múltiple y formas especiales de mieloma múltiple (mieloma indolente, mieloma quiescente, no secretor, biclonal, osteoesclerótico), síndrome de POEMS y el mieloma con mielofibrosis (Fig. N° 9).

- b. Plasmocitoma localizado óseo solitario y extramedular
  - c. Enfermedades linfoproliferativas malignas macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin con gammapatía monoclonal, leucemia linfoide crónica con gammapatía monoclonal.
  - d. Enfermedades de las cadenas pesadas gamma, alfa, mu, delta.
2. Gammapatías monoclonales de significado desconocido
- a. Gammapatía monoclonal idiopática o esencial
  - b. Proteinuria de Bence-Jones
  - c. Gammapatía monoclonal asociada a carcinoma (pulmón, colon, próstata).

Gammapatías monoclonales reactivas como las crioaglutininas, crioglobulinemias mixta esencial, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad de Gaucher, sarcoidosis, cirrosis hepática, psoriasis. Enfermedades infecciosas: *Mycobacterium tuberculosis*, *Citomegalovirus*, SIDA.

Gammapatías monoclonales transitorias por trasplante de MO e infecciones vírales, bacterianas, fúngicas y parasitarias.

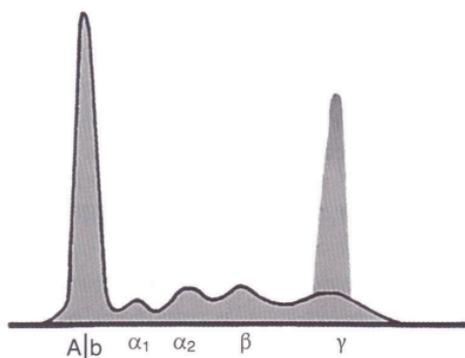


FIGURA N° 8. Gammapatía monoclonal

**MIELOMA MÚLTIPLE.** El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia difusa de las células plasmáticas de la MO. Los clones neoplásicos inducen un exceso de actividad osteoclástica que resulta en osteoporosis, múltiples lesiones osteolíticas y fracturas patológicas. La proliferación maligna de las células plasmáticas genera

en el 98% de los pacientes inmunoglobulinas que se detectan en la sangre y orina como una banda monoclonal (gammapatía monoclonal). Estas inmunoglobulinas pueden ser de cualquier clase, excepto la IgM, que es muy rara. La determinación de esta paraproteína no solo es útil para el diagnóstico, sino también para determinar la respuesta al tratamiento. Las tres características que definen al mieloma múltiple son:

1. Infiltración de la MO por células plasmáticas (> 10%)
2. Componente monoclonal en el suero y la orina
3. Lesiones osteolíticas

El criterio electroforético del mieloma múltiple incluye:

1. Electroforesis de proteínas en el suero. Revela la característica espiga monoclonal (M-espiga) en la región  $\gamma$  o  $\beta$ , excepto los mielomas no secretores. La inmunoelectroforesis en el suero se usa para confirmar que la electroforesis convencional posee cadenas pesadas Ig G mayor de 3.5 g/dl o Ig A mayor de 2 g/dl.
2. Inmunoelectroforesis de proteínas en la orina. El 50% de los pacientes con mieloma de células plasmáticas tiene una excreción importante de proteína monoclonal urinaria de cadena ligera k o  $\lambda$ . Recordemos que es el único examen para diagnosticar patologías de cadenas ligeras y que, por lo general, expresa una enfermedad más agresiva. Se debe hacer en la orina de 24 horas; un resultado por encima de 500 mg y una relación de cadena ligera libre en orina/creatinina urinaria > de 1 g se considera patológico.

Estos pacientes presentan además:

1. Trastornos hematológicos. Se observa la formación de *rouleaux* debido al aumento de la globulina  $\gamma$ . También se puede observar anemia normocítica normocrómica, reticulocitos bajos, leucopenia y trombocitopenia, todo debido a la infiltración de la médula por células plasmáticas, particularmente en estadios avanzados. (Fig. N° 10).

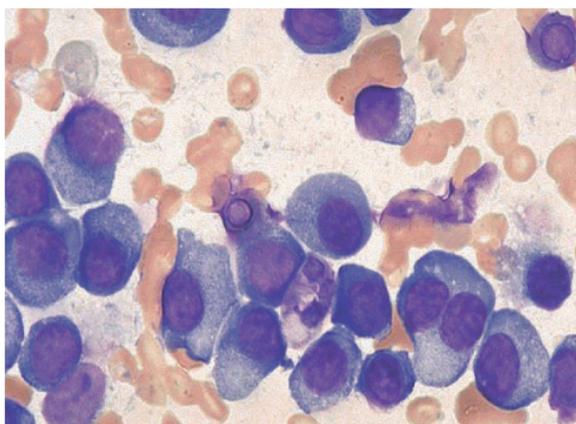


FIGURA N° 9. Frotis de médula ósea. Células plasmáticas en un paciente con mieloma múltiple. Cortesía de la Unidad de Hematología. IHULA. Mérida. Venezuela)

2. Hipercalcemia. Se produce por factores que activan los osteoclastos como la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral  $\beta$ , que producen osteoporosis y lesiones líticas en sacabocado.
5. LDH elevada. En los estadios avanzados de la enfermedad
6. Macroglobulina- $\beta_2$  aumentada por encima de 3 mg/L; cuando esta es  $> 5$  y la albúmina  $< 2.5$  le confiere mal pronóstico (según el índice de estadificación internacional o ISS)
7. Insuficiencia renal aguda (creatinina  $>$  de 1.3 mg%). Se debe a la disfunción tubular proximal debido al exceso de inmunoglobulina de cadena ligera libre en el filtrado glomerular. Esta disfunción tubular es acelerada por la hipercalcemia, común en estos enfermos.

### Estadios del mieloma múltiple

*Estadio I.* Masa tumoral baja ( $<$  de  $0.6 \times 10^{12}$  células plasmáticas/ $m^2$ ). Hb mayor de 10 g%, calcio sérico  $<$  de 12 mg%, pico sérico Ig G  $<$  de 5 g/dl o Ig A  $<$  de 3 g/dl. No lesiones óseas.

*Estadio II.* Masa tumoral intermedia ( $0.6$  a  $1.2 \times 10^{12}$  células plasmáticas/ $m^2$ ). No se puede ubicar ni en I ni en II.

*Estadio III.* Masa tumoral alta (> de  $1.2 \times 10^{12}$  células plasmáticas/ $m^2$ ). Hb < de 5 g%, calcio sérico > 12 g%, pico sérico Ig G > de 7 g/dl o Ig A > 5 g/dl. Lesiones osteolíticas.

### Clasificación internacional

El Internacional Mieloma Working Group (IMWG) decidió que los criterios para el diagnóstico de las gammopatías monoclonales deben ser simples, fáciles de utilizar y basados en pruebas. A continuación se describe esta clasificación.

#### Gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

1. Proteína M sérica < 3 g/L
2. Plasmocitos clonales en M/O < 10%
3. Ausencia de daño de tejido u órgano terminal (insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia, lesiones óseas, hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes)

#### Mieloma asintomático (indolente “smouldering”)

1. Proteína M en el suero > 3 g/L
2. Infiltración en MO > 10% de células plasmáticas
3. Ausencia de síntomas o daño de órgano terminal

#### Mieloma múltiple sintomático

1. Proteína M en el suero y/o orina
2. Infiltración en MO > 30% de células plasmáticas o Plasmocitoma
3. Daño de órgano terminal

#### Mieloma no secretor

1. Ausencia de paraproteína en el suero y/o en la orina por inmunofijación

2. Células plasmáticas mayor o igual al 10% en MO
3. Daño de órgano terminal

#### Plasmocitoma óseo solitario

1. Ausencia de paraproteína en el suero y orina
2. Área única de destrucción ósea secundario a las células plasmáticas
3. MO no infiltrada por células plasmáticas
4. *Sourvey* óseo normal
5. Ausencia de compromiso terminal de órganos

#### Plasmocitoma extramedular

1. Ausencia de paraproteína en suero y orina
2. Tumor extramedular de células plasmáticas
3. MO normal
4. *Sourvey* óseo normal
5. Ausencia de compromiso terminal de órganos

#### Plasmocitomas solitarios recurrentes

1. Ausencia de paraproteína en el suero y orina
2. Más de una lesión ósea destructiva o tumor extramedular de células plasmáticas
3. MO normal
4. Gammagrafía ósea normal
5. Ausencia de compromiso terminal de órganos

### Leucemia de células plasmáticas

Requiere un recuento absoluto de plasmocitos de al menos  $2.0 \times 10^9/L$  y más del 20% en el recuento diferencial en la sangre periférica.

### Daño de tejido u órgano terminal

1. Hipercalcemia
2. Insuficiencia renal
3. Anemia (Hb < 10 g/dL)
4. Lesiones óseas osteoporosis, lesiones líticas, fracturas por compresión
5. Otros hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (>2 años)

### REFERENCIAS

- ANDARA DR & MACKENZIE MR Differential diagnosis of Monoclonal gammopathy. *Med Clin N Am.* 1988; 72 (5): 1155-1167.
- CONDEMI JJ The autoimmune diseases. *JAMA* 1992 ; 268 (20) :2882-2892.
- KYLE RA. Symposium of monoclonal gammopathies 1994; 69 (679-697) (781-795).
- KRWITT EL. Autoimmune hepatitis classification, heterogeneity, and treatment. *Am J Med* 1994; 96 (suppl 1A): 1A 235-1A265.
- KYLE RA & GREIPP PR. Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 1983; 58 665-683.
- IMWG . *Br J Haematology* 2003; 121: 749-757.
- LÓPEZ M FLEISHER T & DE SHAZO RD Use and interpretation of diagnostic immunologic laboratory test. *JAMA.* 1992; 268 (20):2970-2990.
- MACLENNAN CM, DRAYSON M & DUNN J. Multiple myeloma. *BMJ* 1994; 308 (6935): 1033-1036

---

SHERLOCK S. Primary biliary cirrhosis. Clarifying the issues. Am J Med 1994; 96 (suppl: 1A 275- 1A 335.

STAMEY TA, KABALIN JN. J UROL 1989; 141 (5): 1070-1090.

## TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

*Marcos Hernández*

En la década del 70 del siglo pasado fue acuñado el término “trasplante de médula ósea”, aún utilizado en algunos textos. Sin embargo, debido a que las *células madre* también se pueden obtener de la sangre periférica o del cordón umbilical, esta técnica se denomina actualmente trasplante de células hematopoyéticas de progenitores hematopoyéticos o de células madre hematopoyéticas. Este procedimiento se ha incrementado mundialmente debido a su potencial curativo, su facilidad para obtener donantes y su eficacia para el tratamiento de algunas enfermedades malignas y no malignas. Las características que hacen posible el trasplante de células madre hematopoyéticas son las siguientes:

1. Capacidad regenerativa. Un pequeño porcentaje de la médula ósea mantiene una restitución completa en la producción de plaquetas, eritrocitos, linfocitos, granulocitos y macrófagos
2. Habilidad de anidar en la médula ósea a través de su paso intravenoso; capacidad relacionada con los ligandos (integrinas) de las células hematopoyéticas y las moléculas de adhesión (selektinas) de la médula ósea
3. Posibilidad de mantenerse viable tras la criopreservación

La utilidad del trasplante de células hematopoyéticas se resume de la siguiente manera:

1. Tratamiento de enfermedades malignas que requieran altas dosis de quimioterapia; por ej., el trasplante autólogo para el tratamiento de linfoma no Hodgkin en recaída.
2. Reemplazar un sistema linfopoyético anormal no necesariamente maligno; por ej., el trasplante alogénico de células hematopoyéticas para pacientes con anemia drepanocítica o aplasia medular.

3. Buscar el beneficio de altas dosis de quimioterapia (citorreducción tumoral) y la sustitución de un nuevo sistema hematopoyético; por ej., trasplante alogénico en una leucemia mieloide aguda de mal pronóstico.

La logística para llevar a cabo un trasplante de precursores hematopoyéticos se puede esquematizar en la forma siguiente:

1. Tipo de trasplante. Alogénico u autólogo según la patología del paciente
2. Selección o búsqueda del donante (en casos del trasplante alogénico)
3. Movilización y recolección. Consiste en cosechar los precursores hematopoyéticos con o sin estimulación previa (factor estimulante de colonias de granulocitos)
4. Acondicionamiento. El paciente recibe un esquema con diversos medicamentos –la mayoría, quimioterapia– antes de la infusión de los progenitores hematopoyéticos
5. Infusión de los progenitores hematopoyéticos
6. Período de recuperación. Tras la infusión se esperan los signos y síntomas de injerto y recuperación medular, la cual es variable dependiendo del tipo de trasplante y de la fuente de progenitores hematopoyéticos

A continuación se describen los tipos de trasplante de células hematopoyéticas, los regímenes de acondicionamiento y los procedimientos del trasplante

#### *Relacionado con la fuente de células madre hematopoyéticas*

**Médula ósea.** Se obtiene por aspirado de la espina ilíaca posterosuperior hasta obtener un promedio de  $1.5\text{-}5 \times 10^8$  células nucleadas por Kg del receptor

**Sangre periférica.** Se obtienen mediante técnicas de aféresis previa estimulación con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), 4-5 días previos a la recolección; se usa con la finalidad de obtener, al menos  $2 \times 10^6$  células CD34 x Kg del receptor

**Cordón umbilical.** Se caracteriza por la presencia de células madre hematopoyéticas y baja cantidad de linfocitos T. A pesar de que el injerto es lento, existe menos posibilidad de la enfermedad de injerto contra el huésped (EICH). No obstante, la baja cantidad de progenitores hematopoyéticos en la sangre del cordón umbilical limita su uso en adultos.

### *Relacionado con el donante*

**Alogénico.** Para este tipo de trasplante se requiere el estudio previo del sistema mayor de histocompatibilidad (antígenos leucocitarios humano o HLA). Con este se logra obtener la mejor compatibilidad posible porque al existir diferencias de compatibilidad conduce a la EICH. Si el tratamiento inmunosupresor no es el adecuado, las células del receptor reconocen como extrañas las células del donante y se desencadena el rechazo del injerto. Entre los genes de mayor importancia para el trasplante se encuentran el HLA (A, B, C y D). De esta manera, los posibles donantes provendrían de un hermano HLA compatible, de un donante no emparentado con células del cordón umbilical o de un donante haploidéntico (hermanos o padres con la mitad de la identidad del sistema mayor de histocompatibilidad). Se recalca el beneficio de injerto *contra* tumor en las patologías malignas.

**Autólogo.** Las células madre se obtienen del mismo paciente, no existe la complicación de la EICH pero hay riesgo de contaminación tumoral dependiendo de la patología y se pierde el beneficio de injerto *contra* tumor.

**Gemelo idéntico o singénico.** A diferencia de los otros dos, no desencadena la EICH ni hay contaminación tumoral, pero no se beneficia del efecto de injerto *contra* tumor.

**Regímenes de acondicionamiento.** El acondicionamiento ejerce un papel muy importante en el trasplante porque significa una adecuada preparación del paciente para recibir los progenitores hematopoyéticos. De un adecuado acondicionamiento depende el éxito del injerto y el control de la enfermedad. También depende del tipo de trasplante y la enfermedad que se desea erradicar; por ej., un paciente con leucemia mieloide crónica utiliza dosis altas de busulfán y ciclofosfamida con el fin de erradicar una gran cantidad

de células; por el contrario, la aplasia medular solo amerita ciclofosfamida y globulina antitimocítica debido a la escasa celularidad medular.

Los regímenes de acondicionamiento tienen tres características:

1. Creación de un espacio *libre*. Se basa en el concepto de que los progenitores hematopoyéticos requieren un espacio adecuado donde *anidar* y, por tanto, se deben eliminar las células madre del paciente
2. Erradicación de la enfermedad. Sobre todo en el caso de las enfermedades malignas es necesario utilizar los regímenes anti-neoplásicos adecuados que ayuden a eliminar la enfermedad
3. Prevención de la enfermedad injerto *contra* huésped. La inmunosupresión es necesaria para poder prevenir el rechazo, sobre todo cuando hay diferencias en el sistema HLA o el receptor ha recibido muchas transfusiones. Obviamente, esto no es relevante en el trasplante autólogo

En el trasplante alogénico existen tres regímenes de acondicionamiento, el mieloablatoivo, el no mieloablatoivo y el de intensidad reducida cuando el régimen de acondicionamiento no reúne ninguno de los dos conceptos anteriores.

El objeto de estos esquemas consiste en eliminar las células hematopoyéticas del receptor, erradicar las células malignas, crear la debida tolerancia inmunológica para que anide de forma adecuada el nuevo tejido hematopoyético y evitar en lo posible la EICH. Los fármacos más usados son busulfán, melfalán, ciclofosfamida, thiotepa, carmustine, citarabina y etopósido, además de irradiación corporal total a diferentes dosis. El procedimiento *mieloablatoivo* causa pancitopenia irreversible, que lleva a la muerte de no hacerse prontamente la infusión con células madre hematopoyéticas.

El procedimiento *no mieloablatoivo* significa utilizar esquemas con pocos fármacos o menos intensidad de dosis, lo cual permite menor toxicidad hematológica y hepatorenal, además de una mejor tolerancia. Produce pancitopenia reversible dentro de los primeros 28 días, inclusive sin necesidad de soporte con células madre hematopoyéticas y se logra al menos un quimerismo mixto. Este tipo de trasplante se dispone para enfermos de mayor edad y con comorbilidades que no toleran altas dosis de quimioterapia. El éxito de

este procedimiento se basa en el efecto inmunológico de las células del donante sobre las células malignas del receptor (injerto contra enfermedad o tumor).

El efecto injerto contra tumor (EICT, o GvT por las siglas en inglés de *Graft versus Tumor*) es beneficioso y de carácter básicamente inmunológico que se da en determinados pacientes que han sido tratados con un trasplante alogénico, es decir, un trasplante de células o tejidos provenientes de un donante genéticamente similar, pero no idéntico. Consiste en el ataque inmune por parte de células T (responsables de coordinar la respuesta inmune celular) presentes en el injerto contra las células tumorales, a las que ataca tras reconocer antígenos específicos de estas células malignas; algo similar a lo que ocurre en la EICH. El efecto EICT requiere que exista una diferencia genética entre el donante y el huésped, y está mediado principalmente por los linfocitos contenidos o que derivan del injerto de células del donante. Este efecto se ha descrito principalmente en trasplantes de precursores hematopoyéticos (HCT por las siglas en inglés de *Hematopoietic Cell Transplantation*), conocido como trasplante de médula ósea, con lo que en muchas ocasiones se denomina efecto injerto contra leucemia (GVL por las siglas en inglés de *Graft versus Leukemia*). Este principio se aplicó tras evidenciar que los pacientes con EICH tenían menores tasas de recaída, evidencia de que la infusión de linfocitos postrasplante puede ayudar a algunos pacientes con recaídas, sobre todo moleculares, y, obviamente, mayor tasa de recaída en los pacientes que reciben trasplantes con depleción de linfocitos T.

**Procedimiento del trasplante.** En el caso de trasplantes alogénicos se extrae la médula ósea de las crestas ilíacas con el donante bajo anestesia general o espinal. De cada extracción se obtienen 8 a 12 ml de médula ósea, se mezcla con heparina y luego se filtra para remover la grasa y las espículas óseas. Si se utiliza sangre periférica (de mayor uso hoy día, sobre todo en enfermedades malignas), en el caso de trasplantes alogénicos, se hace a través de leucoféresis, previa estimulación del donante sano con factores de crecimiento tipo G-CSF. Son infundidas al paciente a través de un catéter por vía central, una vez finalizado el acondicionamiento.

Para los trasplantes autólogos se utilizan factores de crecimiento tipo G-CSF y plerixafor, con o sin quimioterapia previa en caso de trasplantes autólogos. En el trasplante alogénico, una vez obtenidos los progenitores hematopoyético del donante se infunden al receptor a través de un catéter por vía central. En los trasplantes autólogos, las células madre son criopreservadas y posteriormente infundidas previa descongelación.

*El injerto.* A la semana siguiente de la infusión de células madre se observa el nadir de los valores hematológicos; inmediatamente debe comenzar la recuperación de estos valores, lo cual sugiere que el procedimiento fue exitoso, es decir, que este aumento celular es consecuencia de las células madre trasplantadas que luego de "anidar en el nicho" de la médula inician la producción de neutrófilos, eritrocitos y plaquetas; todo lo anterior evidenciado por el incremento en el conteo de los neutrófilos, reticulocitos, plaquetas y hemoglobina. Los factores que influyen en esta recuperación dependen del origen y tipo de las células madre, la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped, el uso de los factores de crecimiento y la cantidad de CD34 infundida.

En el trasplante alogénico es necesario determinar el éxito del injerto con la revisión de la identidad de las células del donante en el cuerpo del receptor. Se usa la técnica de la variación de longitud de los fragmentos del ADN, y también si existen diferencias de sexo o de antígenos eritrocitarios entre el receptor y el donante, por ej., si el donante es mujer (cromosoma sexual XX) y el receptor es varón (cromosoma sexual XY) podemos hacer un cariotipo de los leucocitos tras el injerto, y si se evidencia 100% de cromosomas XX en el receptor, entonces consideraremos exitoso el injerto.

## COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

1. *Trasplante autólogo.* Las complicaciones más frecuentes son las secundarias a la pancitopenia. En el período inmediato postrasplante, la neutropenia febril y la anemia ameritan la trasfusión de hemocomponentes. En términos generales existe una baja incidencia de mortalidad inherente al trasplante, que por lo general no supera el 5%, aunque poco frecuente, puede ocurrir falla de injerto o retardo del injerto plaquetario o de neutrófilos. En

- general, el principal efecto adverso es la recaída de la enfermedad que ameritó la indicación del procedimiento.
2. *Trasplante alogénico*. El paciente con trasplante alogénico también presenta pancitopenia secundaria y, según el tipo de régimen de acondicionamiento y del la fuente, será más prolongada y, por ende, habrá mayor probabilidad de desarrollar infección, inclusive micótica (aspergillus).
  3. *Enfermedad venoclusiva hepática*. Ocurre un daño del endotelio venular y sinusoidal hepático que favorece el depósito de fibrina y un estado de hipercoagulabilidad local. Se ha descrito en pacientes con trasplante autólogo y la mortalidad supera el 30%. Se manifiesta por hepatomegalia dolorosa, ascitis, ictericia y retención de líquido.
  4. *Neumonitis no infecciosa*. En estos casos, la biopsia revela un daño alveolar severo y afectación intersticial difusa como consecuencia directa de la quimioterapia. Es poco frecuente, presenta alta mortalidad y la Rx de tórax revela un patrón intersticial difuso.
  5. *Enfermedad de injerto contra huésped*. Básicamente ocurre cuando los linfocitos T del donante reconocen como extraños los antígenos de las células del huésped. Se divide en enfermedad de injerto contra huésped agudo (menos de 100 días del trasplante) y crónico ( $\geq$  100 días), sin embargo, los hallazgos clínicos son diferentes, aunque se pueden solapar.
    - a. *Enfermedad de injerto contra huésped aguda*. Normalmente ocurre antes del día 100 postrasplante, pero cuando aparece después del día 100 se denomina EICH agudo de comienzo tardío o *enfermedad de injerto contra huésped crónica solapada*. Clínicamente se caracteriza por una erupción eritematosa máculopapular pruriginosa, que en casos severos puede evolucionar a descamativa y ampollar; anorexia, vómitos, cólicos abdominales, íleo paralítico, diarrea (acuosa, verdosa y, en casos severos, sanguinolenta), ictericia colestásica; obviamente no tienen que estar presentes todos los síntomas para hacer el diagnóstico, no obstante lo más frecuente y precoz son las manifestaciones cutáneas. Alteración de las pruebas hepáticas: aumento de (ALT y AST, fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasas) e hipoalbuminemia.

- b. *Enfermedad de injerto contra huésped crónica*. Posee características de autoinmunidad e inmunodeficiencia secundaria a un trastorno inmunorregulatorio. No tiene un tiempo específico y por lo general se plantea después del día 100, aunque se pueden combinar síntomas de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, a la cual se le da el nombre de *enfermedad de injerto contra huésped crónica solapada*. Por lo general se comprometen varios órganos: *piel y faneras*: poiquilodermia, esclerosis, liquen plano, despigmentación, distrofia ungueal y alopecia; *músculos y articulaciones*: miositis, fascitis y rigidez de las articulaciones por esclerosis; *cavidad bucal*: liquen plano, xerostomía y disfagia; *ojos*: queratoconjuntivitis sicca (ojo seco); *genitales femeninos*: líquen plano y úlceras, y *pulmón*: bronquiolitis obliterante. El laboratorio revela hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, aumento de la AST y ALT y fosfatasas alcalinas dos veces por encima del valor normal.
6. *Infecciones*. En las etapas tempranas (precoz) del postrasplante predomina la neutropenia, que favorece las infecciones bacterianas, micóticas (*Candida*, *Aspergillus*) y en una etapa intermedia predomina la inmunodepresión celular y humoral, lo cual favorece las infecciones virales y oportunistas (CMV, *Pneumocystis jirovecii*), sobre todo en los trasplantes alogénicos. Se debe cumplir profilaxis con ciprofloxacina, fluconazol y aciclovir; lo ideal es el uso de tratamientos según la clínica del paciente y el probable germen etiológico (cultivos). Tras este período de neutropenia, el paciente trasplantado (alogénico) continúa con susceptibilidad a las infecciones por un período de 3 a 6 meses, y esto se explica por su lentitud en recuperar el sistema inmunológico y el tratamiento profiláctico de la enfermedad de injerto contra huésped. Se observan infecciones por bacterias, virus (citomegalovirus), hongos (*aspergillus*) y gérmenes oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*). Este riesgo se puede prolongar por más tiempo si se asocia una enfermedad de injerto contra huésped crónica; que por sí solo predispone a las infecciones y es exacerbada por el tratamiento antienfermedad de injerto. En esta complicación es obligatorio indicar profilaxis antibacteriana, antiviral y antimicótica.
9. *Falla del injerto*. Aunque es poco frecuente, puede ser que la función medular no ocurra o se pierda después de generar células hematológicas durante un breve período. En el trasplante

autólogo puede ser resultado de un escaso número de células madre transfundidas, del daño de estas en el proceso de infusión o del almacenamiento inadecuado, exposición inadecuada a fármacos mielotóxicos o infección por citomegalovirus (reactivación).

En el caso del trasplante alogénico, además de las causas ya mencionadas, en el trasplante autólogo, el rechazo es mediado inmunológicamente por las células inmunocompetentes del huésped o receptor; esto ocurre cuando hay diferencias importantes en la identidad HLA, regímenes de acondicionamiento poco inmunosupresores o infusiones de células madre depletadas de linfocitos T.

## INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

**Enfermedades no malignas.** En la patologías no malignas, la indicación de trasplante alogénico se basa en el concepto de sustituir el tejido hematopoyético enfermo por uno sano. Los regímenes de acondicionamiento tienen por objeto erradicar el tejido enfermo para favorecer la sustitución por el tejido hematopoyético del donante y reducir la incidencia de EICH. En el trasplante de patologías autoinmunes como la esclerosis múltiple, la finalidad es más de tipo inmunosupresor; por tanto, el más indicado es el trasplante autólogo.

Enfermedad	Situación clínica	Tipo de trasplante
Inmunodeficiencias	Al diagnosticarse	ALLO
Enfermedad de depósito	Al diagnosticarse	ALLO
Anemias hemolíticas hereditarias	Al diagnosticarse*	ALLO
Aplasia medular(severa)	Al diagnosticarse	ALLO
Aplasias hereditarias	Al diagnosticarse	ALLO
Patologías autoinmunes	Refractarias al tratamiento	AUTO

ALLO. Alotrasplante AUTO. Autotrasplante

\*Depende del tipo de anemia, por ej., en talasemia mayor debe ser lo más rápido posible; en drepanocitosis depende de las complicaciones y en la esferocitosis no está indicado

**Enfermedades malignas.** El tipo de trasplante indicado puede ser autólogo o alogénico, dependiendo de la enfermedad y de la situación clínica; por ej., en las recaídas de leucemia linfocítica aguda siempre se recomienda el trasplante alogénico; en el linfoma de Hodgkin con recaídas o progresión y quimiosensibles es recomendable el trasplante autólogo, y si este falla, el alogénico. En el mieloma múltiple, el trasplante autólogo está indicado en la primera remisión completa.

Enfermedad	Situación clínica	Tipo de trasplante
LLA	2ª remisión	ALLO
LMA	1ª remisión	ALLO
LMC	Resistencia ITKS, fase blástica	ALLO
LLC	Refractaria al tratamiento	ALLO
Linfoma Hodgkin	2ª remisión	AUTO
Linfoma no Hodgkin	2ª remisión	AUTO
SMD	Al diagnóstico, AR	ALLO
Mielofibrosis primaria	Al diagnóstico, AR	ALLO
Mieloma múltiple	1ª remisión	AUTO
Tumores sólidos	Según esquema	AUTO

ALLO. Alotrasplante, AUTO. Autotrasplante, AR. Alto riesgo. TKIS. Inhibidores de tirosin kinasas

**Nota.** Estas indicaciones son de tipo general y por frecuencia, se debe individualizar y no generalizar

## REFERENCIAS

- AYALA E. Hematopoietic Cell Transplantation for B-Cell Lymphoma: An Update, *Cancer Control*. 2012; 19: 175-186.
- ALENCAR S, BOROJEVIC R, GARNICA M, LUIZ R, MAIOLINO N, *et al*, Dutra. Cryopreservation of peripheral blood stem cell: the influence of cell concentration on cellular

- and hematopoietic recovery. *Transfusion*. 2010; 50: 2402-2412.
- BACIGALUPO A, BALLEEN K, RIZZO D, GIRALT S, LAZARUS S, HO V, APPERLEY J, *et al*. Bone\_Marrow Transplant. 2009; 15: 1628-1633.
- BACIGALUPO A, DOMINIETTO A, GHISO A, DI GRAZIA C, LAMPARELLI T, GUALANDI F *et al*. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50: Suppl 2: S37-9.
- BEL HU" K, WEINGART O, NAUMANN F, BOHLIUS J, FRESEN M *et al*. Allogeneic stem cell transplant in adult patients with acute myelogenous leukemia: a systematic analysis of international guidelines and recommendations. *Leukemia & Lymphoma*. 2011; 52: 444-457.
- BOSI A, BARTOLOZZI B .Safety of Bone Marrow Stem Cell Donation: A Review. *Transplantation Proceedings*. 2010; 42: 2192-2194.
- BRUNSTEIN C, FUCHS E, CARTER S, KARANES C, COSTA L, WU J *et al*. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 2011; 118: 282-288.
- BREUER S, RAUCH M, MATTHES-MARTIN S, LION T. Molecular Diagnosis and Management of Viral Infections in Hematopoietic Stem Cell. Transplant Recipients *Mol Diagn Ther*. 2012; 16 (2): 63-77.
- COLLINS G, PARKER A, POCOCK C, KAYANI I, SUREDA A, ILLIDGE I *et al*. Peggs Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *B J Haematol*. 2014; 164: 39-52.

- GAFTER-GVILI A, RAM PIA R, Ofer Shpilberg R. Management of Aplastic Anemia: The Role of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Acta Haematol.* 2011; 125: 47–54.
- GIRALT S, HOROWITZ M, WEISDORF D, CUTLE C. Review of Stem-Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes in Older Patients in the Context of the Decision Memo for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 566-572.
- HORWITZ M, SULLIVAN K. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Reviews.* 2006; 20: 15–27.
- KHALED S, THOMAS S, FORMAN S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24:182–190.
- LITTLE AM, GREEN A, HARVEY J, HEMMATPOUR S, LATHAM K, MARSH SG, *et al.* BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet.* 2016; 43(5):263-86.
- MOHTY M, HÜBEL K, KRÖGER N, ALJURF M, APPERLEY J, BASAK GW *et al.* Autologous Haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2014; 49: 865-72.
- PUSIC I, YUAN JIANG S, LANDUA S, UY G, RETTIG M, CASHEN A, WESTERVELT P *et al.* Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2008; 14:1045-1056.
- SHAH N, CALLANDER N, GANGULY S, GUL Z, HAMADANI M, COSTA L, SENGSAYADETH S *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines

---

from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21:1155-66.

SOLOMON S, SIZEMORE C, SANACORE M, ZHANG X, BROWN S, KENT H, MORRIS L, BASHEY A. Haploidentical Transplantation Using T Cell Replete Peripheral Blood Stem Cells and Myeloablative Conditioning in Patients with High-Risk Hematologic Malignancies Who Lack Conventional Donors is Well Tolerated and Produces Excellent

Relapse-Free Survival: Results of a Prospective Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1859-1866 .

TOLAR J, SODANI P, SYMONS H. Alternative donor transplant of benign primary hematologic disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2015 ; 50 (5):619-27.

TRELEAVEN J, GENNERY A, MARSH J, NORFOLK D, PAGE L, PARKER A *et al.* Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *BJ Haematol.* 2010; 152: 35–51.

## TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

*Arfilio Mora C.*

La transfusión de componentes sanguíneos (concentrado de glóbulos rojos, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitado) es uno de los procedimientos médicos más comunes; sin embargo, *el transfundir o no transfundir* es una de las decisiones más racionales que debe tomar el médico y debe ser justificada por sus beneficios inmediatos. El resultado del laboratorio no debe ser el único factor que decida una transfusión; no toda anemia requiere transfusión de glóbulos rojos y no toda trombocitopenia de concentrado plaquetario. La optimización del uso de este costoso recurso de alta tecnología -y limitado en cuanto a materia prima- debe ser motivo de aprendizaje de todo médico con base en programas con evidencia científica para mejorar el cuidado del paciente que pueda necesitar una transfusión.

Un 3 a 5% de los pacientes hospitalizados recibe transfusiones y se estima que un 20 a 30% son innecesarias, por tanto, la condición clínica del paciente y el seguimiento de pautas o guías transfusionales elaboradas por sociedades médicas internacionales y expertos son la clave en la decisión de indicar este recurso.

Ninguna transfusión es totalmente segura -aun con pruebas de laboratorio negativas- debido al peligro de transmitir enfermedades cuando el donante se encuentra en el período de ventana inmunológica, ya que en este lapso no se detectan las enfermedades, aun con pruebas de laboratorio muy sofisticadas. Además, existe el riesgo inminente de daño pulmonar agudo, sobrecarga circulatoria y hemólisis intravascular.

Por todo esto es necesaria la adopción de programas multidisciplinarios, principalmente en cirugías electivas, acerca del uso de componentes sanguíneos y de alternativas farmacológicas de eficacia similar y con menor riesgo que la sangre; esto permitiría reducir el uso de transfusiones sanguíneas alogénicas.

El médico debe preguntarse: *¿Qué pasos da el Banco de Sangre tras recibir una solicitud de transfusión?*

El tiempo de preparación y entrega de una unidad compatible es de 40 minutos. La solicitud debe ir acompañada de una muestra de sangre del paciente para determinar el grupo ABO, el factor Rh (D) y la prueba cruzada de compatibilidad que hace reaccionar glóbulos rojos del donante con plasma del paciente receptor, esta prueba es obligatoria para prevenir reacciones hemolíticas.

Se hace la prueba de compatibilidad antes de hacer toda transfusión de glóbulos rojos, y puede ser omitida solo en condiciones muy críticas como *shock* hipovolémico con riesgo de muerte inminente y hechos catastróficos y acciones bélicas, siempre previa autorización del médico tratante

### Concentrado de glóbulos rojos

El objetivo de la transfusión de glóbulos rojos no es incrementar el valor de la hemoglobina, sino mejorar los síntomas, por tanto, ningún resultado de laboratorio puede servir como indicador absoluto de la transfusión sin el contexto clínico del paciente, como signos vitales, comorbilidades, duración de la anemia, presencia de fiebre, infección, sangrado activo, estimación de la pérdida, capacidad compensatoria del paciente y alternativas farmacológicas.

Está indicado en pacientes con anemia severa donde se aprecia disminución de la capacidad de transporte y entrega de oxígeno. Cada unidad contiene aproximadamente 300 ml y se puede conservar en temperaturas de 2 a 8°C por un lapso de 35 días cuando el anticoagulante utilizado es CPDA. La dosis pediátrica es de 10 ml x Kg hasta un peso de 30 Kg, luego, se indica por unidades. La transfusión debe hacerse con base en la regla 1 x 1, es decir unidad por unidad, y si los síntomas mejoran no está indicada una segunda o nueva unidad. El control de la hemoglobina (Hb) postransfusión solo se justifica para solicitar nuevas transfusiones en pacientes normovolémicos, el incremento es de 1g/dl (unidad de sangre) en adultos y niños mayores, siempre que no exista sangrado activo; en niños menores, el incremento es mayor. La transfusión debe cumplirse en un lapso de 2-4 horas, salvo que un estado de hipovolemia importante justifique una velocidad mayor. La compatibilidad ABO es obligatoria y debe seguir este esquema:

Grupo del paciente	Unidad a recibir
O	O
A	A - O
B	B - O
AB	AB - A - B - O

Todo paciente Rh (D) positivo debe recibir concentrado Rh (D) positivo; pacientes Rh (D) negativo deben recibir concentrado Rh (D) negativo. En caso de que no se disponga del factor Rh (D) negativo y exista riesgo inminente de la vida del paciente, puede recibir concentrado globular Rh (D) positivo. En este caso se procederá a la profilaxis con IgG anti Rh (D) a pacientes femeninas en edad fértil que hayan recibido concentrado globular Rh (D) positivo.

La anemia crónica moderada es uno de los ejemplos que no ameritan transfusión, ya que presenta poca sintomatología explicada por los mecanismos compensatorios que preservan la entrega de oxígeno, aun con valores de hemoglobina bajos; estos mecanismos son el aumento del flujo sanguíneo por disminución de la viscosidad, aumento de niveles de 2,3 DPG y disminución de la afinidad de la Hb por el oxígeno, que favorece la entrega de este, aumento del gasto cardíaco y redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales.

Los síntomas de la anemia se inician generalmente cuando la hemoglobina es dos tercios del valor normal, y se manifiestan por fatiga, disnea y taquicardia con la actividad física. En reposo, el consumo de oxígeno es 25% de la demanda, y ello explica que valores de hemoglobina entre de 7 a 10 g/dl en pacientes normovolémicos, generalmente no ameritan transfusión; esto se ha demostrado en pacientes testigos de Jehová.

A continuación se citan una serie de consideraciones basadas en guías internacionales que ayudan y deben ser tomadas en cuenta por el médico que solicite una transfusión de concentrado globular.

1. Preoperatorio (ASA I – II) - Hb <8g/dl
2. Preoperatorio (ASA III) - Hb <9 g/dl
3. Postoperatorio sin descompensación hemodinámica - Hb<7 g/dl
4. Postoperatorio con descompensación hemodinámica - Hb<8 g/dl
5. Quimioterapia o radioterapia - Hb<8 g/dl

6. Quemaduras >15% - Hb < 10 g/dl
7. Enfermedad renal crónica - Hb < 7 g/dl
8. Sangrado agudo con pérdida de un volumen >30% (> 1500 cc); con atención a estos parámetros hipotensión, pulso >120 pm, llenado capilar >2 min, frecuencia respiratoria >30; diuresis <20 cc hora y confusión mental
9. Hemorragia digestiva superior - Hb < 7 g/dl con compensación hemodinámica
10. Sepsis durante las primeras 6 horas de resucitación - Hb < 10 g/dl. Se ha demostrado la inadecuada entrega de oxígeno en esta fase; luego de superada la indicación debe ser conservadora - Hb 8 – 9 g/dl
11. Presencia de síntomas como dolor torácico, hipotensión ortostática o taquicardia que no responde a la resucitación – Hb < 8 g/dl
12. Enfermedad neurológica crítica (trauma cerebral, hemorragia subaracnoidea, ACV isquémico) Hb < 10 g/dl; ya que valores de Hb > 10 g/dl mayores pueden aumentar la viscosidad sanguínea y comprometer la entrega de oxígeno en estos pacientes.
13. Signos de hipoxia < Hb < 8 g/dl, entre los signos de anemia hipóxica destacan la presencia de signos como: disnea, taquicardia o hipotensión no explicable a pesar de condición normovolémica, saturación venosa de oxígeno < 50% o cambios del ECG como elevación segmento ST reciente e inexplicable.

### TRANSFUSIÓN EN NIÑOS MENORES DE 4 MESES.

Este grupo etario debe ser considerado en forma separada debido a factores como una menor producción de eritropoyetina, presencia de Hb fetal y depresión transitoria del sistema inmune.

1. Hcto < 20 Vol/%, reticulocitos disminuidos y signos de hipoxia como taquicardia, taquipnea, rechazo al alimento o no ganancia de peso
2. Hcto < 35 Vol/% en las primeras 24 horas de vida
3. Hcto < 30 Vol/% y cirugía mayor no diferible

4. Hcto < 30 Vol/% más taquicardia (>180) o taquipnea en 24 horas
5. Hcto < 30 Vol/% con oxígeno <35% en campana cefálica o recibiendo oxígeno por cánula nasal, cámara Hood con  $\text{FiO}_2$  <35%, ventilación mecánica con presión media de la vía aérea < 6 cm  $\text{H}_2\text{O}$
6. Hcto < 35 Vol/% con oxígeno >35% en campana cefálica o recibir oxígeno por cánula nasal, cámara Hood con  $\text{FiO}_2$  >35% y ventilación mecánica con presión media de la vía aérea > 6 cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

## CONCENTRADO DE PLAQUETAS

Cada unidad tiene un volumen aproximado de 50 ml y es conservada a una temperatura entre 20 y 24 °C, en movimiento constante por un lapso de 5 días. Se indica a la dosis de 1 unidad x 10 Kg tanto en niños como adultos; para niños menores de 10 Kg, la dosis es de 5 cc x Kg.

Se indica frecuente en pacientes oncohematológicos bajo dos modalidades: profiláctica y terapéutica. La transfusión profiláctica disminuye el riesgo de sangrado en pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa, como ocurre en pacientes en la fase mielosupresora postquimioterapia; este riesgo es mayor con un conteo plaquetario menor de  $15 \times 10^9$ . Sin embargo, hay mayor riesgo de sangrado en niños menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda, en quienes se recomienda la transfusión profiláctica en conteo menores de  $20 \times 10^9$

Para indicar la transfusión de plaquetas es útil conocer la clasificación de sangrado según la Organización Mundial de la Salud.

*Sangrado grado I:* presencia de petequias, equimosis pequeñas, epistaxis con duración <1 hora, hemorragia sin alteración visual, presencia en orina o heces de trazas o 1+ de sangre, la cual *no es indicación de transfusión plaquetaria con conteo* <  $50 \times 10^9$ . En cambio *sí existe la indicación transfusional en pacientes con sangrado grado II – III – IV*, es decir, presencia de melena, hematemesis, hemoptisis, epistaxis profusa, hemorragia intracraneana, hemorragia con alteración visual, así como hemorragia de tejidos blandos que amerite transfusión de concentrado de glóbulos rojos.

Las indicaciones aceptadas actualmente para transfusión de plaquetas son:

1. Profiláctica: conteaje  $< 15 \times 10^9$  sin factor riesgo
2. Profiláctica: conteaje  $< 20 \times 10^9$  en menores de 15 años y factores de riesgo como esplenomegalia, fiebre, descenso progresivo durante la hospitalización o descenso súbito del conteaje plaquetario
3. Profiláctica conteaje  $< 50 \times 10^9$  para procedimientos invasivos
4. Profiláctica conteaje  $< 80 \times 10^9$  en caso de cirugía mayor
5. Profiláctica conteaje  $< 100 \times 10^9$  en neurocirugía o cirugía oftálmica
6. Contaje  $< 50 \times 10^9$  y sangramiento activo no controlable en situaciones como sepsis y transfusión masiva donde el paciente pueda adquirir una trombocitopenia por hemodilución al recibir cantidades elevadas de concentrado globular, coloides, cristaloideos o plasma
7. Sangramiento activo no controlable o previo a procedimiento invasivo o cirugía en pacientes con disfunción plaquetaria hereditaria independiente del valor de laboratorio y a juicio del hematólogo tratante

### Compatibilidad ABO

Grupo paciente	1ª Opción	2ª Opción	3ª Opción	4ª Opción
O	O	A	B	AB
A	A	AB	B	O
B	B	AB	A	O
AB	AB	A	B	O

### Compatibilidad Rh (D)

Pacientes Rh (D) negativo deben recibir plaquetas Rh (D) negativo y en segunda opción podrían recibir plaquetas Rh (D) positivo, decisión tomada por el hematólogo.

## PLASMA FRESCO CONGELADO

Contiene todos los factores de la coagulación y es la materia prima para la obtención de hemoderivados como albúmina, gammaglobulina endovenosa y factores específicos de coagulación.

Cada unidad tiene un volumen aproximado de 200 ml, se almacena a temperaturas inferiores a 18°C hasta por 12 meses, y una vez descongelado mantiene su actividad terapéutica por 24 horas si se conserva a temperatura entre 2°C – 8°C. Se usa para aportar factores de la coagulación en pacientes con déficit congénito o adquirido de ellos; este se evidencia por la prolongación del tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) mayor de 6 seg del tiempo control, además de en situaciones clínicas de sangrado activo importante o previo a procedimientos invasivos.

Los riesgos potenciales de la transfusión de plasma fresco congelado es el daño pulmonar agudo (TRALI) y sobrecarga circulatoria, que ha sido incluso reportada hasta en un 6% de pacientes en áreas críticas. No se justifica el uso de plasma fresco congelado:

1. Como expansor de volumen
2. Para promover la cicatrización
3. Como aporte de albúmina y proteínas
4. En sepsis sin sangrado
5. Para corregir la anticoagulación de la heparina
6. Insuficiencia hepática terminal sin sangrado

Las indicaciones basadas en evidencia científica son pocas y están muy bien definidas:

1. Sangrado activo asociado a TP o TTP prolongado > 1,5 veces el valor del control en situaciones como CID, transfusiones masiva
2. Previo a procedimientos invasivos o cirugía en pacientes con TP o TTP prolongado > 1,5 veces el control (2 horas antes del procedimiento)
3. Sangrado importante, secundario al uso de trombolíticos
4. Sangrado por efecto de la warfarina que amerite su corrección inmediata. Es una alternativa si no se dispone del complejo protrombínico

5. Como alternativa en caso de recambio plasmático por purpura trombocitopénica trombótica o en pacientes con déficit congénito de algún factor de coagulación específico, a criterio del hematólogo

La dosis en niños es 10 cc x Kg, en adultos también se ha aplicado esta fórmula, por ej., se calculan tres unidades para paciente de 60 – 70 Kg. Se ha demostrado que dosis promedio de 2 a 3 unidades son efectivas para la mayoría de los pacientes, incluso de mayor peso.

### Compatibilidad ABO

Paciente	Puede recibir plasma fresco congelado
O	O – AB – A – B
A	A – AB
B	B – AB
AB	AB

La compatibilidad Rh (D) no es necesaria

*¿Cuál es la evidencia de que los resultados de TP / TTP anormales predicen sangrado?*

El TP y TTP, por sí solos son poco predictores de sangrado en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos que no tengan historia de sangrado. El Comité Británico de Guías en Hematología propone que los pacientes no requieren estudios de coagulación (TP / TTP) previos a la cirugía cuando no hay historia personal y familiar de sangrado anormal en cirugías previas o exodoncia, equimosis fáciles, epistaxis bilateral, menorragias e ingesta reciente de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

El TP / TTP solo miden los niveles de los factores procoagulantes y no el análisis total del complejo hemostasia-coagulación, en el que intervienen además el endotelio vascular, la actividad plaquetaria y los factores fibrinolíticos. Esto se ha demostrado en pacientes con hepatopatía crónica severa, en los cuales, a pesar de estar el TP prolongado, no hay sangrado importante debido a que el hígado es el sitio de síntesis tanto de los factores pro como anticoagulantes, y al estar disminuidas ambas producciones se instaura un “rebalance hemostático” que disminuye el riesgo de sangrado. Métodos de

estudio del sistema de coagulación más exactos y que evalúen todo el sistema como la tromboelastografía han permitido llevar a cabo procedimientos como traqueotomía sin complicaciones de sangrado en pacientes con INR prolongado y tromboelastograma normal sin haber recibido plasma fresco congelado previo al procedimiento para corregir la alteración del TP (INR).

No toda prolongación del TP / TTP es clínicamente significativa ni requiere uso de plasma fresco congelado. Esa “desconexión” entre laboratorio y riesgo de sangrado se explica por lo antes mencionado y por el porcentaje de actividad de los factores de coagulación, que no necesariamente deben ser 80 - 100% (que equivale a tiempos iguales al control) para brindar seguridad hemostática. La prolongación del TP menor de 1,5 veces del control o un INR < 1,8, así como un TTP < 6 segundos del control, equivale a una actividad > 30% de dichos factores, nivel que ha demostrado ser seguro en cualquier situación clínica o quirúrgica (no existe riesgo de sangrado); sin embargo, se continúa administrando “profilácticamente” plasma fresco congelado en estos casos sin ningún beneficio para el paciente.

A continuación presentamos la relación INR y porcentaje de actividad de los factores de la coagulación

	INR	% actividad factores
Riesgo de sangrado	>5	5%
	4,9 – 4,9	10%
	2,6 – 4,0	15%
	2,2 – 2,5	20%
	1,9 – 2,1	25%
	No riesgo Equivale TP < 1,5 control	1,7 – 1,8
1,4 – 1,6		60%

**PLASMA FRESCO CONGELADO EN NEONATOLOGÍA.**

Cuando se administran volúmenes importantes de plasma fresco congelado en recién nacidos de bajo peso debe tomarse en cuenta el citrato presente en la bolsa que contiene este y que es necesario para evitar que la sangre obtenida del donante se coagule; es mucho mayor que el citrato presente en otros componentes como el concentrado globular. Si la capacidad del hígado del neonato para metabolizar el citrato está disminuida por prematuridad o daño hepático, el nivel del citrato puede causar hipocalcemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica, condiciones que pueden contribuir a una coagulopatía.

**ALTERNATIVAS AL PLASMA FRESCO CONGELADO.**

Existen alternativas farmacológicas que pueden, con un riesgo menor y en determinadas situaciones clínicas, brindar el mismo efecto terapéutico que el plasma fresco congelado, tales como antifibrinolíticos, especialmente el ácido tranexámico, que ha demostrado ampliamente su efectividad en situaciones de trauma y cirugía; el complejo protrombínico como primera elección en la reversión del efecto warfarina; el factor VII activado con indicaciones menos precisas, pero sí como opción ante la falta de respuesta de esquemas terapéuticos clásicos, por ej., sangrado grave resistente a otros tratamientos, tromboastenia de Glanzmann o déficit de factor VIII distinto a la hemofilia A.

**CRIOPRECIPITADO**

Cada unidad de crioprecipitado tiene un volumen de 20-30 ml y se almacena a temperaturas menores de 18°C por 12 meses. La dosis a transfundir es de una unidad por 7 a 10 Kg de peso en niños y adultos. Una unidad de crioprecipitado se obtiene de una unidad de plasma fresco congelado con el fin de separar los factores I (fibrinógeno) VIII y XIII allí presentes. Se fracciona el plasma fresco congelado para suministrar dosis de fibrinógeno (principalmente), y de los factores VIII y XIII, en un volumen 10 veces menor y así disminuir el riesgo de sobrecarga circulatoria. La compatibilidad ABO y Rh (D) es similar al plasma fresco congelado. No se justifica la transfusión simultánea de plasma fresco congelado y crioprecipitado, de manera que las indicaciones de crioprecipitado son muy específicas.

1. Déficit congénito o adquirido de fibrinógeno (fibrinógeno por debajo de 100 mg/dl) en pacientes con sangrado activo o previo a un procedimiento invasivo. Hay que recordar que la vida media del fibrinógeno es de 5 días
2. Pacientes con hemofilia A o enfermedad de Von Willebrand en situaciones aprobadas por el hematólogo, de no disponerse del factor específico
3. Pacientes con disfibrinogenemia o déficit factor XIII
4. Como aporte de fibrinógeno en la hemorragia postparto (atonía uterina, retención placentaria) debido a que en el sangrado agudo el fibrinógeno es el primer factor de la coagulación en depletarse.

## REFERENCIAS

- BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY. July 06. 2015.  
<http://www.bcsghguidelines.com>
- DESBOROUGH M, STANWORTH S. Plasma transfusion for bedside, radiologically guided and operating room invasive procedures. *Transfusion*. 2012; 52: 205 – 29.
- FASSANO R, JOSEPHSON C. Platelet transfusion goals in oncology patients. *American Society of Hematology*. 2015; 2: 462 – 470.
- GOODENOUGH L, LEVY J, MURPHY M. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013; 381: 1845 – 54.
- MULLER M. Transfusion of packed red cells. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112: 507 – 518.
- MIRSKI MA, FRANK SM, KOR DJ, VINCENT JL, HOLMES DR JR. Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice. *Crit Care*. 2015; 5 (19): 202- 206.
- MORA A. Uso de Componentes Derivados del Plasma y Recombinantes en la Práctica Médica. En Cortes

A. ed. Aplicaciones y Prácticas de la Medicina Transfusional. Primera Edición. Cali-Colombia. 2012; 719 – 733.

NASCIMENTO B, GOODNOUGH L, LEVY J. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014; 113: 922–934.

KARAMO O. Association between plasma transfusion and clinical outcome in critically ill children. A prospective study. *Von Sanguines.* 2012; 104: 342 – 349.

SPAHN D, GOODNOUGH L. Alternatives to blood transfusion. *Lancet.* 2013; 381: 1855 – 65.

SHINAGARE S. An audit of fresh frozen plasma usage and effect on the pretransfusion INR. *Asian J. Transf.* 2012; 4(2): 128 – 131.

SIMANCAS D, OSORIO D, MARTÍ A ARÉVALO I. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 12 :745-746.

KLAUS S, FRANK S, SALAZAR J, COOPER S, BEARD L, ABDULLAH F *et al.* Hemoglobin thresholds for transfusion in pediatric patients at a large academic health center. *Transfusion.* 2015; 55: 2890–2897.

VAN REMOORTEL H, DE BUCK E, DIELTJENS T, PAUWELS NS, COMPERNOLLE V, VANDEKERCKHOVE P. Methodologic quality assessment of red blood cell transfusion guidelines and the evidence base of more restrictive transfusion thresholds. *Transfusion.* 2016; 56: 2: 472-80.

WILLIANSON L, DEVINE D. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet.* 2013; 381: 1866 – 75.

## REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES

*Arfilio A. Mora C*

La reacción adversa a una transfusión es una respuesta indeseable o un efecto adverso que presenta un paciente tras la administración de componentes sanguíneos. La incidencia es variable (0,5% - 3%) y en la mayoría de los casos es una reacción alérgica simple o una respuesta febril no hemolítica. La más severa es la hemólisis intravascular aguda, con alta mortalidad por sus complicaciones sistémicas (coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda); su severidad clínica depende de la cantidad de sangre incompatible transfundida, por lo que debe ser detectada precozmente para disminuir su gravedad. De manera que *“todos los pacientes deben ser transfundidos en áreas médicas, donde puedan ser vigilados por personal entrenado en la administración de componentes sanguíneos para prevenir una reacción adversa”*.

El médico responsable debe examinar al paciente antes de la transfusión, en particular sus signos vitales. Con la enfermera de atención directa se debe revisar la identificación del paciente, grupo sanguíneo ABO/Rh, los datos registrados en la etiqueta de la bolsa de donación y la tarjeta elaborada por el banco de sangre, todo ello con el fin de comprobar la compatibilidad ABO/Rh entre el paciente y el donante. Además, hay que verificar los resultados de las pruebas de compatibilidad y serologías que detectan enfermedades transmisibles por la transfusión.

El error humano constituye la principal causa de una reacción hemolítica aguda, como, por ej., la recolección y envío de una muestra de sangre de un paciente diferente al cual va dirigida la transfusión, el uso de un componente sanguíneo de grupo ABO incompatible por error en la técnica de laboratorio, transfusión de un componente sanguíneo que no fue solicitado o un componente sanguíneo idóneo que se transfunde equivocadamente a otro enfermo.

La reacción adversa a una transfusión puede ser *aguda o tardía* (24 horas después del inicio de la transfusión), y *no inmune o inmune* si es desencadenada por una reacción antígeno/anticuerpo.

*Agudas no inmunes*: sobrecarga circulatoria, contaminación bacteriana, disnea asociada a la transfusión y, hemólisis no inmune (mecánica y térmica).

*Agudas inmunes*: reacción hemolítica transfusional aguda, reacción febril no hemolítica, reacción alérgica, reacción anafiláctica y daño pulmonar agudo.

*Inmunes tardías*: reacción hemolítica tardía, púrpura postransfusión, aloinmunización, reacción injerto contra huésped.

*No inmunes tardías*: hemosiderosis y enfermedades transmitidas por transfusión.

La conducta frente a cualquier evento adverso que presente el enfermo consiste en detener de inmediato la transfusión y mantener el acceso venoso con solución salina fisiológica. Se debe notificar inmediatamente en el formato *ad hoc* para tal fin y enviarlo al respectivo banco de sangre. El tratamiento inicial depende de las manifestaciones clínicas del paciente. En las reacciones severas no se deben esperar los resultados de la investigación serológica para iniciar el tratamiento. Sin embargo, en caso de fiebre aislada sin escalofríos u otros síntomas, se prescriben antipiréticos y la transfusión se reanuda al disminuir la temperatura y obtener los resultados del banco de sangre y los análisis de laboratorio pertinentes.

Los exámenes de laboratorio que deben solicitarse en caso de una reacción moderada a severa, son los siguientes: ABO/Rh del paciente y componente involucrado, Coombs directo e indirecto y prueba de compatibilidad. Además, hematología completa, funcionalismo renal y hepático, uroanálisis (hemoglobina en orina), TP y TTP, fibrinógeno, dímero D y hemocultivos. A continuación se mencionarán las reacciones adversas más frecuentes y un análisis más detallado en aquellas asociadas a una mayor morbilidad y mortalidad.

**Reacción alérgica simple.** Las manifestaciones clínicas están limitadas a la piel y no cursan con fiebre. Se caracterizan por lesiones eritematosas y pruriginosas de tamaño y extensión variable. Dicha reacción es debida a hipersensibilidad de las proteínas o sustancias

alergénicas presentes en el componente sanguíneo administrado. Es una reacción desencadenada por la interacción entre el alérgeno exógeno y la activación de una IgE preformada por sensibilización previa del receptor, con liberación de anafilotoxinas. El tratamiento consiste en suspender la transfusión, mantener una solución salina 0,9% endovenosa y administrar antihistamínicos o esteroides de acuerdo con la severidad de las manifestaciones. No es necesario solicitar análisis de laboratorio ni enviar muestras al banco de sangre, y se puede reanudar la transfusión al desaparecer la sintomatología. El paciente que haya presentado estas reacciones alérgicas deberá recibir fármacos antihistamínicos o esteroides previos a transfusiones futuras.

**Reacción anafiláctica.** Es una reacción más severa que la anterior; es de inicio brusco y se caracteriza por taquicardia, hipotensión, disnea, estridor laríngeo, broncoespasmo y ausencia de fiebre. El tratamiento incluye administración de hidrocortisona, oxigenoterapia, adrenalina e intubación si existe compromiso de la vía aérea. La transfusión debe suspenderse aunque el paciente mejore sus síntomas.

**Reacción febril no hemolítica.** De las reacciones adversas a una transfusión es la más común, junto a la reacción alérgica simple. Es frecuente en pacientes politransfundidos y en multíparas; es autolimitada y se resuelve en 2 a 3 horas de iniciada. Se presenta con fiebre (mayor de 1°C del valor previo al inicio de la transfusión), escalofríos, cefalea y vómitos. Se debe a una reacción de anticuerpos antileucocitarios presentes en el paciente contra antígenos leucocitarios del componente transfundido; dicha reacción provoca la liberación de citoquinas (IL1, IL6, FNT) pirógenas.

También puede ser secundaria a un efecto directo de los *modificadores de la respuesta biológica*, p. ej., las citoquinas acumuladas durante el almacenamiento del componente y liberación de ligandinas CD40, que producen prostaglandinas con actividad análoga a las citoquinas pirógenas. La conducta frente a esta reacción es suspender la transfusión, mantener una solución salina 0.9% y acetaminofen, 500 mg VO STAT. Si la muestra de sangre reporta un Coombs directo negativo y han mejorado los síntomas, se reanuda la transfusión. Como medidas preventivas en futuras transfusiones se deben suministrar *hemocomponentes leucorreducidos* como concentrado globular o plaquetario. Este tipo de reacción y otras deben ser notificadas al banco de sangre para hacer los estudios postreacción y tomar las medidas preventivas.

**Reacción hemolítica aguda intravascular.** Es una reacción adversa causada por la transfusión de concentrado globular ABO incompatible, secundaria a la presencia de anticuerpos IgM que media una reacción antígeno-anticuerpo capaz de activar los sistemas de complemento y coagulación. El sistema de complemento activa los leucocitos con la liberación de citoquinas que desencadenan fiebre e hipotensión; mientras que el C5a genera bradiquininas que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. Al activarse el sistema de la coagulación genera trombina, que inicia una coagulación intravascular diseminada seguida de fenómenos trombóticos, hipotensión arterial y depósito de complejos inmunes que pueden llevar a la insuficiencia renal aguda.

Las manifestaciones clínicas son fiebre, ansiedad, sensación de muerte, escalofríos, hipotensión arterial, taquicardia, disnea, náuseas, vómitos, dolor lumbar y esternal, presión torácica, oliguria, hemoglobinuria y sangrado difuso. El tratamiento consiste en suspender la transfusión, hidratar con 1000 ml de solución fisiológica 0.9% en 1 a 2 horas, furosemida, 20-80 mg EV, vasopresores (dopamina), medir la diuresis horaria, monitoreo cardiaco, eventual diálisis y transfusiones en caso de de sangrado, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos, solicitar los análisis de laboratorio previamente mencionados, notificar al banco de sangre y enviar 5 ml de sangre del paciente en un tubo con EDTA y 5 ml de la unidad implicada en la reacción sin anticoagulante (tubo seco).

**Daño pulmonar agudo.** Consiste en un cuadro de hipoxemia aguda que se inicia en las primeras 6 horas de la transfusión asociado a edema pulmonar no cardiogénico. Es secundario a la reacción de anticuerpos anti-HLA o anticuerpos antineutrófilos, los cuales causan un daño en el endotelio pulmonar con el incremento súbito de su permeabilidad y subsecuente paso de líquido al alvéolo. También puede ser consecuencia de la activación de sustancias proinflamatorias (IL6, IL8, FNT) generadas durante el almacenamiento de los componentes sanguíneos. Las manifestaciones clínicas son: cianosis, taquicardia, hipotensión arterial, disnea, fiebre, hipoxemia, saturación de  $O_2$  <90% en aire ambiental e infiltrados pulmonares bilateral en la Rx de tórax. La conducta consiste en detener la transfusión, mantener solución salina fisiológica 0,9% endovenosa y suministrar oxigenoterapia y ventilación a presión positiva en UCI.

**Sobrecarga circulatoria.** Consiste en la presencia de edema pulmonar cardiogénico producto de una falla cardiaca por la administración de un componente sanguíneo en gran cantidad y corto tiempo, lo cual sobrepasa los mecanismos compensatorios cardíacos. Su inicio puede ocurrir durante la transfusión o hasta 6 horas después de ella. Este tipo de reacción es severa y puede pasar inadvertida; se acompaña de una mortalidad elevada de no tratarse rápida y oportunamente. Es frecuente en los pacientes con cardiopatía estructural previa, ancianos, recién nacidos y pacientes con hipervolemia que reciben grandes volúmenes de hemocomponentes por anemia crónica. Las manifestaciones clínicas son disnea súbita, cianosis, ritmo de galope, ingurgitación yugular, hipertensión arterial sistólica, taquicardia, PVC aumentada, taquipnea, crepitantes e infiltrado pulmonar intersticial. La conducta consiste en detener la transfusión, suministrar furosemida, posición semisentada, oxigenoterapia, vasodilatadores, inotrópicos y, eventual sangría como última alternativa.

**Disnea asociada a la transfusión.** Consiste en un cuadro de dificultad respiratoria agudo que acontece dentro de las primeras 24 horas de administrada la transfusión y que no cumple con los criterios diagnósticos de daño pulmonar agudo, anafilaxia o sobrecarga circulatoria. El tratamiento es sintomático.

**Contaminación bacteriana.** Es una reacción causada por la presencia de bacterias en el componente transfundido debido al arrastre de bacterias de la piel del donante por inadecuada asepsia, contaminación de la sangre durante el procesamiento en el banco de sangre o bacteriemias del donante durante la donación; por ej., pasar desapercibida una diarrea aguda por *Yersinia enterocolitica*. El inicio es brusco, por lo general en las primeras 4 horas de la transfusión, y se caracteriza por fiebre (elevación mayor 2°C en relación al valor previo a la transfusión), escalofríos, taquicardia, disnea, vómito, diarrea, sangrado hipotensión arterial y tendencia al choque séptico. El diagnóstico diferencial es con una reacción hemolítica aguda. La conducta se basa en detener la transfusión, suministrar hidratación ajustada, control de líquidos ingeridos y eliminados, antibioticoterapia de amplio espectro, esteroides, vasopresores y envío de una muestra al banco de sangre para descartar una reacción hemolítica aguda y hemocultivos, tanto del paciente como del componente sanguíneo involucrado en la reacción.

**Reacción hemolítica tardía.** Ocurre de 3 a 7 días después de la transfusión y se debe a la presencia de anticuerpos antieritrocitarios del paciente, lo que desencadena una hemólisis extravascular por destrucción de los glóbulos rojos transfundidos que poseen el antígeno eritrocitario correspondiente. Las manifestaciones clínicas consisten en una disminución de la hemoglobina, reticulocitosis, aumento de la bilirrubina indirecta y Coombs directo positivo. No hay tratamiento específico.

**Púrpura postransfusional.** La púrpura postransfusional es una complicación poco frecuente de la transfusión; se caracteriza por una súbita y severa trombocitopenia que ocurre en el lapso de cinco a doce días después de la administración de cualquier componente sanguíneo. El cuadro clínico se desencadena por la acción de anticuerpos antiplaquetarios específicos (anti-HPA), especialmente los de especificidad anti-HPA-1a, detectados en el plasma de 80%-90% de los pacientes portadores del fenotipo HPA-1a negativo y que sufre esta complicación. Los componentes frecuentemente asociados a esta son los concentrados de glóbulos rojos y la sangre total, pero existen casos inducidos por plaquetas, plasma e inclusive glóbulos rojos congelados y desgllicerolizados. Por lo general, la púrpura postransfusional es un cuadro autolimitado con resolución en dos a tres semanas y con una mortalidad del 10 al 15%, generalmente por sangrado intracraneal.

Desde el punto de vista fisiopatológico se han propuesto cuatro mecanismos.

1. Formación de complejos inmunes entre el anticuerpo del receptor y los antígenos solubles presentes en el componente transfundido. Estos complejos se unen a los receptores Fc de las plaquetas del receptor para mediar su destrucción.
2. Adherencia o fijación de antígenos solubles del componente transfundido a las plaquetas autólogas (negativas para dicho antígeno); esto conduce a que las plaquetas sean blanco del anticuerpo y, por ende, sean destruidas. La elución del anticuerpo anti-HPA-1a de las plaquetas del paciente y la comprobación de que los antígenos HPA solubles pueden ser adsorbidos sobre plaquetas carentes de los correspondientes antígenos, apoyan este posible mecanismo patogénico.
3. La transfusión induce simultáneamente una respuesta aloinmune de tipo anamnésico que produce un incremento de la concentración

de aloanticuerpos y una respuesta autoinmune (producción transitoria de autoanticuerpos). En algunos casos, con técnicas más sensibles se ha demostrado que el suero del paciente durante la fase aguda es capaz de reaccionar frente a plaquetas HPA-1a negativo, incluyendo las del propio paciente, una vez causada la trombocitopenia.

4. Existe la posibilidad de que en la fase precoz de la respuesta anamnéstica surja un anticuerpo anti-HPA-1a "inmaduro" que no ha adquirido la especificidad restringida anti-HPA-1a que le corresponde, lo que le permite reaccionar transitoriamente con plaquetas HPA-1a negativo como las del propio paciente. En la fase aguda de la complicación se han encontrado anticuerpos panreactivos frente a epítopes presentes en diferentes glicoproteínas de membrana junto al aloanticuerpo anti-HPA-1a. Posteriormente, en la fase de recuperación, los anticuerpos panreactivos desaparecen y persiste, por el contrario, el aloanticuerpo anti-HPA-1a.

El diagnóstico de una púrpura postransfusional puede ser clínico y de laboratorio.

*Diagnóstico clínico.* Debe sospecharse una púrpura postransfusional cuando entre cinco y doce días después de una transfusión sanguínea aparece abruptamente una trombocitopenia grave ( $<10 \times 10^9/L$ ) acompañada de manifestaciones purpúricas; desde petequias generalizadas hasta cualquier tipo de sangrado (digestivo, tracto urinario y cerebral). En la mayoría de casos, la transfusión desencadenante de la púrpura postransfusional induce una reacción febril debida a la presencia en el paciente de anticuerpos anti-HLA adquiridos por inmunizaciones previas. En líneas generales, los restantes parámetros biológicos están dentro de la normalidad, incluyendo las pruebas de coagulación. Si se hace un aspirado medular, se observa presencia de megacariocitos normales o, inclusive aumentados en la médula ósea. El diagnóstico diferencial debe incluir otras causas de trombocitopenia, preferentemente las causadas por mecanismos inmunes, como púrpura trombocitopénica autoinmune, trombocitopenia inducida por fármacos (en especial por heparina), trombocitopenia aloinmune pasiva o las trombocitopenias causadas por aumento de su consumo (sepsis, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombótica trombocitopénica).

*Diagnóstico de laboratorio.* La confirmación del diagnóstico de púrpura postransfusional se basa en la demostración de aloanticuerpos antiplaquetarios específicos en el suero o plasma del paciente.

Las técnicas habitualmente empleadas son las de inmunofluorescencia indirecta, enzimoimmunoensayo y fase sólida. Entre las últimas se destaca la técnica de MAIPA (*Monoclonal Antibody Specific Immobilization of Platelet Antigen*). Actualmente existen técnicas comerciales validadas para el diagnóstico de los anticuerpos anti-HPA. Las técnicas que conllevan la solubilización de las glicoproteínas de membrana (ELISA o MAIPA) pueden alterar la conformación de algunos epítopes y producir resultados falsos negativos en la investigación de aloanticuerpos antiplaquetarios. La demostración del aloanticuerpo debe acompañarse de un genotipo negativo para el correspondiente antígeno. El análisis del genotipo plaquetario, incluyendo los alelos de los sistemas HPA más comunes (HPA-1, 2, 3, 5 y 15), se hace con técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

**Enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión (EICH-AT).** Es una complicación grave de la transfusión que ocurre cuando el componente transfundido es portador de células linfoides competentes del donante con capacidad para reconocer diferencias antigénicas del sistema mayor o menor de histocompatibilidad del receptor, por lo general inmunocomprometido, incapaz de reaccionar frente a la agresión de las células del donante. Todos los hemocomponentes, excepto el plasma fresco congelado y los crioprecipitados, pueden causar la EICH-AT. Se trata de un evento fatal en pacientes con déficit inmunológico (hereditario o adquirido), aunque también puede presentarse en pacientes con patologías malignas bajo tratamiento con quimioterapia.

En forma excepcional, algunos pacientes inmunocompetentes que reciben gran cantidad de hemocomponentes sanguíneos frescos pueden desarrollar esta complicación; por ej., los pacientes de cirugía cardiovascular. La incidencia real no se conoce, no obstante, aunque se trata de una complicación poco frecuente, esta es subdiagnosticada o subreportada, lo cual se explica por la dificultad en su diagnóstico y las comorbilidades existentes en este tipo de paciente.

Desde el punto de vista fisiopatológico, actualmente se conoce lo que ocurre cuando las células T o NK (*Natural Killer*) de los componentes sanguíneos transfundidos reaccionan contra antígenos de histocompatibilidad mayor o menor de las células receptoras. Los requerimientos para que se desarrolle una EICH-AT incluyen: 1. El componente sanguíneo debe contener células inmunológicamente

competentes. 2. Tanto el donante como el receptor deben expresar diferencias en cuanto al complejo mayor o menor de histocompatibilidad. 3. El huésped es incapaz de responder inmunológicamente en forma efectiva contra las células infundidas. El diagnóstico es clínico y de laboratorio.

*Diagnóstico clínico.* Las diversas manifestaciones clínicas son resultado de una desregulación en la producción de citoquinas, que incluye un exceso de producción de interleuquina (IL)-1, IL-2,  $\gamma$ -interferón y factor de necrosis tumoral. Los órganos comprometidos son tracto gastrointestinal, piel, hígado y médula ósea, que son los más ricos en antígenos HLA. El cuadro clínico se inicia típicamente con fiebre entre 7 y 10 días después de la transfusión, aunque las lesiones dérmicas pueden iniciarse a partir de las 24 a 48 horas posteriores con afectación de cara, cuello, tronco y, seguidamente, extremidades. Las lesiones dérmicas van desde el *rash* morbiliforme o maculopapular hasta la descamación de la piel. Suele cursar también con diarrea (diarrea acuosa POR enterocolitis), elevación de las aminotransferasas (10 a 20 veces lo normal) y, casi invariablemente, afectación medular. Hay una incidencia de 70% de aplasia con pancitopenia progresiva, que en muchos pacientes provoca la aparición de infecciones asociadas a neutropenias severas.

No se conoce el umbral de la cantidad de linfocitos requeridos para que produzca la EICH-AT, pero se estima que la cantidad crítica es de 107 linfocitos /kg. El uso de sangre fresca puede ser uno de los factores de riesgo predisponente debido a que, inclusive cuando no varía el número de linfocitos en las unidades de sangre de más de 4 días, sí descende la expresión de células CD3, CD4, CD28 y CD45.

*Diagnóstico de laboratorio.* El diagnóstico histológico de la EICH-AT se efectúa de cualquier tejido afectado, aunque la biopsia de piel es la más accesible. Aunque los hallazgos histológicos son característicos, no son patognomónicos, de manera que otros estudios complementarios como la biopsia de médula ósea pueden ayudar a establecer el diagnóstico por la presencia de hipocelularidad acompañada de un infiltrado linfocitario. La confirmación diagnóstica pasa por la demostración inequívoca de células o de ADN ajeno en la circulación del huésped o en los infiltrados celulares, ya sea en forma aislada o en forma de quimeras. Para ello pueden emplearse diferentes técnicas incluyendo el tipaje HLA, serológico o molecular (PCR), citogenética y amplificación genómica. El análisis del

cromosoma *Y* ha sido también empleado para documentar la presencia de células masculinas en pacientes de sexo femenino. Las técnicas de hibridación *in situ* fluorescente y de análisis de las secuencias repetidas en tándem, también pueden ser útiles para el diagnóstico.

**Hemosiderosis postransfusional.** Es una condición clínica ocasionada por el depósito de hierro en órganos vitales como corazón, hígado, páncreas y tiroides en personas que reciben transfusiones periódicas de hematíes, afectando seriamente su función y ocasionando la aparición de insuficiencia cardíaca, cirrosis diabetes mellitus y disfunción tiroidea. Cada unidad de eritrocitos contiene aproximadamente 200 mg de hierro. Los pacientes crónicamente transfundidos, especialmente aquellos con hemoglobinopatías, presentan una acumulación progresiva de hierro sin la posibilidad fisiológica de su excreción. El almacenamiento de hierro comienza en el sistema fagocítico mononuclear, pero cuando se satura el depósito se desvía a las células parenquimatosas de los órganos mencionados. Se requieren más de 50 o 100 unidades de eritrocitos para que ocurra la hemosiderosis en pacientes que no sufren sangrado.

*Diagnóstico clínico.* Varía según el órgano afectado. Las manifestaciones más comunes son color bronceado de la piel, insuficiencia cardíaca (miocardiopatía), cirrosis hepática, diabetes mellitus e hipogonadismo.

*Diagnóstico de laboratorio.* Se establece con base en lo siguiente: valores de ferritina elevados > 1000 ng/ml en un lapso mayor de tres meses, con o sin disfunción orgánica, antecedentes transfusionales eritrocitarios y descarte de patologías concomitantes: inflamatorias, infecciosas, metabólicas agudas o crónicas que invaliden la correlación entre una ferritinemia elevada y la sobrecarga de hierro.

## REFERENCIAS

- DE VRIES RRP, FABER JC, STRENGERS PFW. Haemovigilance: an effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sanguinis*. 2011; 100(1): 60-67.
- DÍAZ ME, LEÓN DE GONZÁLEZ G, TORRES O. Manual Iberoamericano de Hemovigilancia. 1ed. Barcelona: Banc de Sang i

Teixits (BST), Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (GCIAMT) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2015.

FABER JC. Haemovigilance around the world. Vox Sang [Internet]. 2002 Aug [citado 08 Abr 2016]; 83(Suppl-S1): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1423-0410.2002.tb05271.x/full>.

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF ACUTE TRANSFUSION REACTIONS BRITISH SOCIETY HEMATOLOGY B.C.S.H. Transfusion task force. Mayo, 2012. email [bcsh@b-s-h.org.uk](mailto:bcsh@b-s-h.org.uk)

GUÍA TRANSFUSIONAL ASOCIACIÓN MEXICANA MEDICINA TRANSFUSIONAL. Mayo, 2012 [www.ammtac.org](http://www.ammtac.org)

GUÍA TRANSFUSIONAL — SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA. 2012 [www.sets.es](http://www.sets.es)

MUÑIZ DE, PÉREZ M, MORO E. Ten Yeats of Haemovigilance in Spain. Blood. Transfusion. 2014;12 (Suppl 2): 423-424.

BRECHER MARK E. Complications of blood transfusion. Technical Manual AABB. Bethesda MD. 15<sup>th</sup> Ed, 2015.

POPOVSKY MA. Ed. Transfusion reaction. 3<sup>rd</sup> Ed. Bethesda MD, AABB press 2007.

SACHS, UJH. Side effects of blood products I.S.B.T. Science Series 2010; (5): 267:273.

TORRES OW, LEÓN DE GONZÁLEZ G. La hemovigilancia en América Latina. Blood Transfusion. 2014; 12 ( 2):411-412.

## ALCOHOLISMO. ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

Los pacientes alcohólicos padecen diversos trastornos hematológicos que afectan predominantemente los glóbulos rojos, en menor proporción los leucocitos y, por último, las plaquetas. Estos trastornos se deben a múltiples factores como el efecto directo del alcohol sobre la MO, la presencia de una enfermedad hepática aguda o crónica, la desnutrición y el sangrado. A continuación se describen las alteraciones de las diferentes series hematológicas observadas en el alcoholismo crónico.

### Eritrocitos

Su principal alteración se traduce en una anemia, que pasa por tres etapas. En la *primera etapa* se aprecia un déficit vitamínico secundario a la sustitución de los alimentos por el alcohol. En la *segunda etapa*, la ingesta crónica de alcohol, junto a una dieta inadecuada, lleva a cambios megaloblásticos en la MO. La *tercera etapa* se caracteriza por la aparición de sideroblastos en anillo en los precursores eritroides de la MO. En estos pacientes también es frecuente observar varios tipos de anemia hemolítica como:

*Estomatocitosis transitoria.* Esta se presenta sin acantocitosis ni hiperlipidemias; cede cuando el paciente deja de beber, pero reaparece una vez que reanuda sus hábitos.

*Equinocitosis.* Se describe una anemia hemolítica con glóbulos rojos en forma de equinocitos, asociada a pacientes con cirrosis hepática alcohólica, ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia. Su característica más resaltante es la poiquilocitosis, en particular por equinocitos, debida a un defecto de la membrana del glóbulo rojo por aumento en su contenido de colesterol y de la relación colesterol-fosfolípidos. El mecanismo de la anemia se debe a que estos glóbulos rojos deformados son más rígidos y, por ende, fácilmente destruidos por el bazo.

*Anemia hemolítica transitoria* (síndrome de Zieve). Se caracteriza por anemia, triglicéridos elevados o hipercolesterolemia. Se observa en pacientes con ingesta alcohólica crónica y masiva.

Las alteraciones megaloblásticas que se ven en la MO de los pacientes alcohólicos son debidas a la deficiencia de ácido fólico más que a vitamina B<sub>12</sub>, cuyos niveles siempre están normales. Los mecanismos implicados son la dieta inadecuada de ácido fólico y la acción directa del alcohol en la absorción de esta sustancia. La manifestación morfológica de este efecto es la presencia de vacuolas en los precursores eritroides, así como también cambios megaloblásticos en las tres series hematopoyéticas.

De igual manera se describe una *anemia sideroblástica reversible* en pacientes con alcoholismo crónico, que se expresa con anemia, cifra baja de reticulocitos, anisocromía, sideroblastos en el frotis de sangre periférica, sideroblastos en anillo en los precursores eritroides de la médula ósea y hierro sérico elevado. Esta anemia es consecuencia del alcohol, que provoca trastornos en el metabolismo de la vitamina B<sub>6</sub> mediante dos mecanismos: bloquea la transformación de la piridoxina en fosfato de piridoxal, al inhibir la actividad de la enzima *piridoxal fosfoquinasa* y estimular la *fosfatasa alcalina* de membrana la cual acelera la degradación del fosfato de piridoxal celular, y disminuye la excreción urinaria de 4-ácido piridóxico (metabolito de la piridoxina) y del fosfato de piridoxal sérico. Ambos mecanismos conducen a una disminución de la vitamina B<sub>6</sub> e inhibición de la enzima  *sintetasa del ácido amino levulínico* necesaria para la síntesis del ácido delta aminolevulínico precursor de la fracción hemoglobínica que contiene el hierro, es decir, el grupo Hemo. Todo lo anterior trae como consecuencia la incorporación anormal de hierro dentro de la hemoglobina (mitocondria), provocando así la destrucción intramedular de sideroblastos (eritropoyesis ineficaz), reticulocitopenia y anemia. Por otro lado, la hiperferremia conduce a un aumento en la producción de radicales libres de oxígeno, los cuales exacerban el desequilibrio oxidativo originado durante el metabolismo del propio etanol.

## Leucocitos

Se describe leucopenia con neutropenia, que favorece las infecciones bacterianas. Los mecanismos implicados son:

1. Trastornos cuantitativos por efecto directo del alcohol sobre la maduración celular, déficit de ácido fólico e hiperesplenismo
2. Trastornos cualitativos dados por disminución de la quimiotaxis, adherencia y actividad fagocítica, hechos que impiden la eliminación adecuada de las bacterias inhaladas por el pulmón
3. Reducción de las células T y disminución de la transformación de los linfocitos; de ahí la alta incidencia de tuberculosis en estos pacientes

## Plaquetas

Se describe *trombocitopenia* por déficit de ácido fólico, efecto directo del alcohol sobre los precursores de las plaquetas en la médula ósea e hiperesplenismo. Es común observar trombocitosis a medida que el paciente se recupera del efecto del alcohol. También se describen *trombocitopatías*, dadas por una disminución de la agregación plaquetaria con prolongación del tiempo de sangría, disminución de la liberación de tromboxano A<sub>2</sub> de las plaquetas. Estas anomalías se normalizan de 1 a 3 semanas de haber suspendido la ingesta alcohólica.

## Trastornos de la coagulación

No se observan cambios significativos en la hemostasia como consecuencia del consumo agudo o crónico de alcohol. Los factores de la coagulación suelen encontrarse dentro de los rangos normales, a no ser que coexista una hepatopatía crónica con déficit de los factores vitamina-K dependiente. No obstante, en los alcohólicos crónicos se aprecia una disminución de la antitrombina III, lo que explica la trombosis espontánea en estos pacientes. Se ha postulado que no todas las alteraciones de la coagulación en estos pacientes son resultado de un déficit en la síntesis hepática porque las alteraciones en la hemostasia secundaria podrían ser consecuencia de la interacción directa del acetaldehído con las diversas proteínas de la coagulación.

## REFERENCIAS

- ALBANO E, VIDALI M. Immune mechanisms in alcoholic liver disease. *Genes Nutr.* 2010; 5 (2):141-7.
- Batista M. Anemia and alcoholism. *Dig Dis Sci.* 1994; 39:11-24.
- Beier JI, Arteel GE, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:56-64.
- Escoboza J, Hernández M. Hematología. Algoritmos diagnósticos. 1ª ed. México: McGraw Hill Interamericana, 2004.
- Fuster D, Sanvisens A, Bolao F et al. Markers of inflammation and mortality in a cohort of patients with alcohol dependence. *Medicine.* 2015; 94(10):607-609.
- Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011; 141(5): 1572-85.
- Girard DE, Kumar KL. Hematologic effects of acute and chronic alcohol abuse. *Hematol/Oncol Clin North Am.* 1987; 1(2)321-327.
- Haut MJ, Cowan DH the effect of ethanol on haemostatic properties of human blood platelets. *S Am J Med.* 1994; 116:522-23.
- Lieber C.S. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med.* 1995; 333:1058-65.
- Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28 Suppl 1:77-84.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College

- 
- of Gastroenterology Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010; 51: 307-28.
- Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54: 894-900.
- Rehm J, Shield K. Global Alcohol-Attributable deaths From Cancer, Liver Cirrhosis, and Injury in 2010 Alcohol. *Res Curr Rev*. 2014; 35(2):10-19.
- Smith C, Gasparetto M, Jordan, Pollyea DA, Vasiliou V. The effects of alcohol and aldehyde dehydrogenases on disorders of hematopoiesis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;815:349-59.
- Sullivan LW, Adams WH. Induction of thrombocytopenia by thromboapheresis in man patterns of recovery in normal subjects during ethanol ingestion and abstinence. *Blood*. 1997; 49 (16):1097-2002.
- Tob BH. Folate deficiency anemia and alcoholism. *N Engl J Med*. 1997; 337 (20):1441-1448.
- Veda P. Evaluation of Macrocytosis in Routine Hemograms. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013; 29(1):26-30.

## ALTERACIONES GRANULOCÍTICAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Entre las manifestaciones clínicas de las ERC, las alteraciones hematológicas ocupan un lugar relevante, lo que ha motivado un gran interés por el conocimiento de su génesis. Estas anomalías, unas de carácter cuantitativo, como sucede con la anemia de las enfermedades renales, y otras de carácter cualitativo, como ocurre con la tromboastenia urémica, pueden tener una expresión aislada o en conjunto sobre las tres series hematopoyéticas.

Es conocida desde hace años la alta incidencia de infecciones que presentan los pacientes con ER, habiéndose atribuido a la existencia de una disfunción inmunológica; sin embargo, no es sino hasta el estudio de la función granulocítica cuando se han evidenciado múltiples alteraciones funcionales de los granulocitos en estos pacientes.

El origen multifactorial de la disfunción granulocítica permite que varios mecanismos fisiopatológicos se imbriquen simultánea o sucesivamente en su génesis. La acidosis y la hipoproteinemia han sido consideradas factores responsables de estas alteraciones; además de la acumulación de metabolitos tóxicos (fenoles, indol y ácidos aromáticos). Sin embargo, estas alteraciones, en la práctica no son tan predictivas, ya que se ha podido constatar que tras la normalización de las alteraciones metabólicas, mediante hemodiálisis o con el trasplante renal, persiste en algunos pacientes la disfunción granulocítica y no se logra alcanzar la normalidad de la disfagocitosis.

Por otra parte, la terapia instaurada en estos pacientes también podría participar en la disfunción fagocítica, como sucede con la hemodiálisis o a consecuencia de la terapéutica complementaria. La hemodiálisis conduce a un incremento de la adherencia granulocítica con el subsiguiente descenso de la cantidad de granulocitos,

y las terapias complementarias como los inmunosupresores producen alteraciones en la fagocitosis o quimiotaxis. Por último, no puede obviarse la etiología de la nefropatía, ya que procesos capaces de originar ERC son en sí la causa de alteración funcional de los granulocitos; por ej., en pacientes con lupus eritematoso sistémico o diabetes mellitus.

Los trastornos hematológicos en la ERC se clasifican en cualitativos y cuantitativos

## Trastornos cualitativos

**Funcional.** Si bien el esquema clásico de las etapas en que se desarrolla la función de defensa del organismo por los granulocitos neutrófilos sigue teniendo vigencia, es perentorio señalar que el reconocimiento de partículas (opsonización) y la fagocitosis ejercida por los granulocitos neutrófilos son mediados en gran parte por receptores situados en su membrana y son capaces de reaccionar con fragmentos del complemento (C3b, C5a) o con la fracción Fc de los anticuerpos (IgG) que han sufrido un cambio conformacional como resultado de su unión al antígeno respectivo. Estos ligandos específicos dan lugar, cuando se fijan a los granulocitos, a la fusión de la membrana (degranulación) y contribuyen a desencadenar el metabolismo oxidativo de la célula. Por tanto, los receptores de membrana de los granulocitos no solo desempeñan un papel importante en la quimiotaxis y en la opsonización, sino que también emiten señales que inician la fusión de la membrana y los cambios metabólicos que acompañan a la fagocitosis, paso esencial para la destrucción microbiana.

El fenómeno de la fagocitosis es una actividad coherente e imbricada por la cual las fases se suceden simultáneamente con base en mecanismos estimulantes comunes entre sí. Según esta premisa se puede plantear el concepto de *disfagocitosis*, definido como *cualquier alteración del funcionalismo granulocítico, independiente de la etapa a que ella tenga lugar*.

### ***Etapas de la función granulocítica***

1. Adherencia de los granulocitos al endotelio vascular y emigración al espacio extravascular
2. Quimiotaxis. Migración de los granulocitos hacia las partículas que deben ser ingeridas

3. Fagocitosis. Englobamiento de las partículas dentro de una vacuola y cierre de la membrana citoplasmática
4. Desgranulación. Fusión de los lisosomas y liberación de los constituyentes lisosomales dentro de las vacuolas fagocíticas
5. Estallido del metabolismo oxidativo. Generación de peróxido de hidrógeno y radicales libres derivados del oxígeno

**Patogenética.** Los intentos de una clasificación patogenética apoyada sobre las manifestaciones clínicobiológicas preponderantes de las distintas enfermedades renales, no ha sido fácil. Algunos autores han optado por dividir las disfagocitosis de origen renal en dos grandes grupos, a saber, el humoral y el celular. Las humorales incluyen las que ocurren en la uremia y la glomerulonefritis crónica. Las celulares engloban la ERC y las dependientes de la terapia. Sin embargo, tal clasificación no se ajusta a la misma esencia de la nefropatía, en la cual, términos como uremia, glomerulonefritis crónica y ERC pueden darse simultáneamente. En consecuencia, algunos autores proponen el análisis de las disfagocitosis nefrógenas, según el esquema siguiente:

1. Disfagocitosis asociada a la circulación de metabolitos tóxicos (uremia)
2. Disfagocitosis asociadas a trastornos del complemento o de las inmunoglobulinas (glomerulopatías de naturaleza inmune )
3. Disfagocitosis asociada a la terapéutica (hemodiálisis, terapia inmunosupresora, trasplante renal)

**Uremia y disfagocitosis.** La existencia de una inadecuada respuesta inflamatoria en pacientes urémicos es bien conocida; actualmente se considera que las fases de opsonización y fagocitosis están inicialmente involucradas y no la quimiotaxis. Los mecanismos patogénicos involucrados en la disfagocitosis son la acidosis, metabolitos como la metil-guanidina y el ácido guanidin-succínico, así como la presencia de un inhibidor de la actividad quimiotáctica. Las alteraciones en las fases de opsonización y fagocitosis tienen una correlación directa con el grado de déficit de inmunoglobulinas y complemento (C3), cuyos metabolitos circulantes, elemento básico de diferenciación del grupo urémico, ejercen una acción bloqueadora o desnaturalizante sobre los receptores de membrana

de los granulocitos, que modifican su carga negativa o positiva al inhibir la incorporación de azúcares y nucleósidos a la membrana.

**Glomerulopatías y disfagocitosis.** La glomerulonefritis crónica es la nefropatía más estudiada en cuanto a su repercusión sobre la función granulocítica y su relación con la disfagocitosis; se vincula con niveles bajos de complemento e IgG, que modifica la fase de quimiotaxis. Entre los factores patogenéticos involucrados se menciona el hipermetabolismo de la fracción 3 del complemento y el factor C3 nefrítico. La hipocomplemetemia, a expensas fundamentalmente de la fracción 3 que presentan los pacientes con glomerulonefritis, es secundaria a un hipermetabolismo de dicha fracción como consecuencia de la activación de la vía alterna. La sustancia capaz de generar este proceso es conocida como *factor nefrítico del complemento 3*, el cual es un autoanticuerpo IgG contra la convertasa del complemento 3 de la vía alterna (C3bBb), encontrado en el suero de pacientes con glomerulonefritis mesangiocapilar. La unión de estos autoanticuerpos a la fracción C3bBb estabiliza la enzima y reduce las acciones de los inactivadores C3b. Esta estabilización anormal de la enzima induce una continua activación del complemento y mayor generación de C3b, que induce la unión del complejo de ataque a la membrana del complemento y la consecuente citolisis.

**Terapéutica y disfagocitosis (hemodiálisis).** El primer efecto de la hemodiálisis sobre los granulocitos es la neutropenia, transitoria pero severa, y que por lo general no se acompaña de síntomas; habitualmente, tras su recuperación, los valores granulocitarios son mayores que los determinados inicialmente a la diálisis. El mecanismo de producción de la neutropenia consiste en una activación del complemento con posterior marginación de los neutrófilos en los capilares pulmonares. Esta alteración cuantitativa conduce posteriormente a un defecto cualitativo, dado que aquellos neutrófilos que se reintegran a la circulación evidencian una notable alteración de la quimiotaxis y fagocitosis. Las membranas de polisulfona y poliacrilonitrilo (filtros usados en las máquinas de diálisis) no activan el complemento y no producen leucopenia.

Trasplante renal. Si bien el éxito del trasplante renal conduce a una normalización del síndrome urémico, no puede decirse lo mismo en lo referente a la función granulocítica. En este aspecto se menciona la persistencia de un defecto en la quimiotaxis y

una deficiente actividad microbicida. Si bien, en algunos pacientes, tales alteraciones preceden al trasplante, en otros, su aparición es posterior a él, lo cual se atribuye al empleo de terapéuticas inmunosupresoras.

**Esteroides.** El mecanismo por el cual los esteroides inhiben la función granulocítica no está totalmente definido. Administrados a dosis bajas inducen una respuesta quimiotáctica deficiente, mientras que a dosis altas altera la fagocitosis. También los esteroides afectan la función de los monocitos en su movilidad, ingestión y actividad bactericida.

**Azatioprina.** A dosis inmunosupresoras produce una deficiente respuesta inflamatoria debido a un deterioro cuantitativo en la producción de granulocitos.

**Globulina antilinfocítica.** Produce disfagocitosis transitoria.

**Micofelonato mofetilo.** A dosis altas producen neutropenia, que por lo general aparece alrededor de los 30-180 días postrasplante y es reversible.

## Trastornos cuantitativos

**Leucocitos.** Los pacientes urémicos no tratados con hemodiálisis pueden presentar una ligera *leucocitosis* secundaria a la existencia de un factor estimulante de las colonias de granulocitos o una *leucopenia* secundaria a un potente inhibidor de la granulopoyesis presente en el suero de los pacientes urémicos y a una inadecuada movilización de los leucocitos del *pool* de reserva de la médula ósea hacia la sangre. Los neutrófilos pueden presentar núcleos hipersegmentados como signo del trastorno madurativo.

**Linfopenia.** Suele estar presente en la uremia y está relacionada con la retención de productos nitrogenados sin mejoría con el tratamiento dialítico.

**Monocitopenia.** Descrita después la hemodiálisis y es transitoria.

## REFERENCIAS

- ABRUTYN E, SOLOMON S. Granulocyte function in patients with chronic renal failure: surface adherent phagocytosis and bactericidal activity in Vitro. *J infect Dis.* 1977;135:188.
- ASHIZAWA M, ABE K. Detection of nuclear factor-Kappa in IgA Nephropathy using Southwestern Histochemistry. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(1):76-86.
- CHUNG FU, TSAI J, CHANG D. Peripheral total and differential leukocytes count in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2005; 28; 7:1710-1717.
- DIVAKARAN V, MEHTA S, YAO D, HASSAN S, SIMPSON S, WIEGERINCK E, SWINKELS DW, MANN DL, AFSHAR-KHARGHAN V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol.* 2011; 86(1):107-9.
- GALKINA E, KALUS L. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 368-377.
- KAR NENG L, CHAN YY L. Characteristics of polymeric IgA binding to leukocytes in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:2304-2319.
- MOGHADAM H, THOMAS KL. Selectin Shedding regulate leukocyte recruitment. *J Exp Med.* 2001; 193:863-872.

## ABREVIATURAS

<b>AT</b>	Antitrombina
<b>AAF</b>	Anticuerpo antifosfolípido
<b>ACO</b>	Anticonceptivos orales
<b>ADE</b>	Amplitud de distribución eritrocitaria
<b>ALIPS</b>	Precusores inmaduros de localización anómala
<b>AM</b>	Aspirado medular
<b>CD</b>	Cluster de diferenciación
<b>CF</b>	Citometría de flujo
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>CHCM</b>	Concentración de hemoglobina corpuscular
<b>CH</b>	Citometría hemática
<b>CFU</b>	Unidad formadora de colonias
<b>CTFH</b>	Capacidad total de fijación del hierro
<b>DMT-1</b>	Proteína transportadora de metales divalentes-1
<b>EICH</b>	Enfermedad injerto contra huésped
<b>EMR</b>	Enfermedad mínima residual
<b>EP</b>	Embolismo pulmonar
<b>EPO</b>	Eritropoyetina
<b>FIGLU</b>	Ácido formiminoglutámico
<b>FT</b>	Factor tisular
<b>FSP</b>	Frotis de sangre periférica
<b>ICR</b>	Índice corregido de reticulocitos
<b>IRA</b>	Insuficiencia renal aguda
<b>IPR</b>	Índice de producción reticulocitaria
<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>INR</b>	Razón internacional normalizada
<b>IPR</b>	Índice de producción reticulocitaria
<b>IRA</b>	Insuficiencia renal aguda
<b>IST</b>	Índice de saturación transferrina
<b>HPN</b>	Hemoglobinuria paroxística nocturna
<b>HCM</b>	Hemoglobina corpuscular media
<b>HTLV-1</b>	Virus de leucemia células T humano
<b>LLC</b>	Leucemia linfoide crónica

<b>LAP</b>	Linfadenopatías
<b>LH</b>	Linfoma de Hodgkin
<b>LNH</b>	Linfoma no Hodgkin
<b>LAPRT</b>	Lesión aguda pulmonar relacionada con la transfusión
<b>LMC</b>	Leucemia mieloide crónica
<b>MM</b>	Mieloma múltiple
<b>MO</b>	Médula ósea
<b>MH</b>	Microambiente hematopoyético
<b>MALT</b>	Tejido linfoide asociado a mucosas
<b>MTHFR</b>	Metilentetrahidrofolatorreductasa
<b>PAI-2</b>	Inhibidor del activador del plasminógeno de tipo placentario
<b>PDW</b>	Volumen plaquetario medio
<b>PCA</b>	Proteína C activada
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PTI</b>	Púrpura trombocitopénica inmune
<b>PTT</b>	Púrpura trombótica trombocitopénica
<b>PHS</b>	Púrpura de Henoch-Shönlein
<b>PFA-100</b>	Analizador de la función plaquetaria
<b>PS</b>	Proteína S
<b>PC</b>	Proteína C
<b>PV</b>	Policitemia vera
<b>RAT</b>	Reacción adversa a la transfusión
<b>RFA</b>	Reactantes de fase aguda
<b>SFM</b>	Sistema fagocítico mononuclear
<b>SP</b>	Sangre periférica
<b>SHID</b>	Síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas
<b>SFM</b>	Sistema fagocítico mononuclear
<b>SHM</b>	Hexosa monofosfato
<b>SHU</b>	Síndrome urémico hemolítico
<b>SMD</b>	Síndrome mielodisplásico
<b>TC</b>	Transcobalamina
<b>TEV</b>	Tromboembolismo venoso
<b>TE</b>	Trombocitemia esencial
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>Tf-TfR</b>	Complejo transferrina-receptor de la transferrina
<b>VCM</b>	Volumen corpuscular medio
<b>VPM</b>	Volumen plaquetario medio
<b>VP</b>	Volumen plasmático
<b>VST</b>	Volumen sanguíneo total
<b>ZGQ</b>	Zona gatillo quimiorreceptora
<b>ZPP</b>	Zinc protoporfirina eritrocitaria

## ÍNDICE ALFABÉTICO

### A

- Adenosilcobalamina, 195
- Adhesión plaquetaria, 349
- Adenitis, 245
- Adenomegalia, 245
- Adipocitos, 146
- ADP, 350, 374, 375, 376
- Agranulocitosis, 92
- Agregación plaquetaria, 349
- Albúmina, 432
- Alfa 1-antitripsina ( $\alpha$ 1-AT), 422
- Alfa-fetoproteína, 427
- Análisis inmunofenotípico de los síndromes linfoproliferativos crónicos, 312
- Anemia, 66, 159, 165, 189, 209, 210, 223, 231, 239
  - drepanocítica, 218
  - hemolítica, 209, 210, 212, 488
  - hemolítica adquirida (extravascular, 210
  - Hemolítica autoinmune, 223
  - megaloblástica, 159, 189, 254,
  - microcítica hipocrómica, 68, 159
  - normocítica normocrómica, 68, 159
  - sideroblástica, 180
- Anisocitosis, 68
- Anomalía G20210 A de la protrombina, 410
- Anorexia, 56
- Anticuerpos anticardiolipin, 414
- Anticuerpos antifosfolípido (AAF), 411
- Antitrombina (AT ), 409
- Antracíclicos, 40
- Astenia, 52, 53

## B

- Basofilia difusa, 69
  - Bazo, 18, 19, 27
  - Beta 2 microglobulina, 423

## C

- Capacidad total de fijación del hierro (CTFH), 178
- Cardiotoxicidad, 40, 42
- Células
  - Cebadas, 141
    - madres, 15, 160, 449, 450
    - plásmaticas, 141, 443
    - reticulares, 13
- Ceruloplasmina, 427
- cianocobalamina, 194
- Cirrosis biliar primaria, 428
- Cirrosis hepática, 428
- Clusters of Differentiation (CD), 306
- Complejo tenasa, 348
- Complejos inmunes, 426
- Concentración de hemoglobina corpuscular media, 67, 105
- Concentrado de glóbulos rojos, 464
- Concentrado de plaquetas, 467
- Conducto torácico, 259
- Crioglobulinas, 426
- Crioprecipitado, 472
- Cromemia, 69

## D

- Daño de tejido u órgano terminal 446
- Daño pulmonar agudo 478
- Déficit de glucosa  $\alpha$  6-fosfato deshidrogenasa 225
- Déficit de piruvatoquinasa 226
- Degeneración subaguda combinada 199
- Desviación a la izquierda 86,87
- Diátesis hemorrágica 361

Dímero D, 355  
Dimorfismo, 70  
Disfagocitosis, 494, 495  
Disfibrinogenemias, 393  
Disnea asociada a la transfusión, 479  
Disnea, 46  
Disproteïnemia, 421, 422, 427  
Dolor abdominal, 38, 366  
Drenaje linfático torácico y abdominal, 258

## E

Efecto injerto contra tumor, 453  
Eliptocitos, 69, 178  
Eliptocitosis, 214  
Enfermedad  
    Rendú-Osler-Weber, 370  
    injerto vs huésped, 455  
    mínima residual en las neoplasias hematológicas, 314  
    venoclusiva hepática, 455  
Endotelio vascular, 363  
    Eosinofilia, 84  
    Epistaxis, 46  
    Equimosis, 362  
    Eritrodermia, 34  
    Eritrocitosis, 71, 74  
    Eritromelalgia, 34  
    Eritropoyetina (EPO), 72, 74, 239  
    Escorbuto, 371  
Esferocitosis hereditaria, 212  
Esplenomegalia, 275  
Evaluación hematológica preoperatoria, 233

## F

Factor  
    intrínseco de Castle (FI), 192  
    tisular (FT), 350  
    V Leiden, 405, 409

von willebrand (FVW), 348, 392  
Fármacos antieméticos, 339  
Fase de iniciación, 350  
Fase de amplificación, 351  
Fase de propagación, 552  
Fase hepatoesplénica, 11  
Fase mesoblástica, 11  
Fase medula, 11  
Ferritina, 167, 172, 179  
Ferroquelatasa, 173  
Fibrina, 354  
Fibrinolisis, 355  
Fibrinopéptidos A y B, 354  
Fiebre, 45  
Fisiopatología del vómito por quimioterapia, 334  
Fisiopatología del vómito por radioterapia, 336  
Formiminoglutámico (FIGLU), 197  
Frotis de sangre periférica, 115  
Fondo de ojo, 29

## G

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), 444  
Gammapatías, 440  
Ganglios linfáticos, 17, 25, 245  
Globulinas, 433  
 $\beta$ 2- glicoproteína, 414  
Gran vena linfática, 259

## H

Haptoglobina, 422  
Hematomas, 361, 362  
Hematopoyesis, 11  
Hematopoyesis ineficaz, 130  
Hemofilia A, 392  
Hemoglobinopatía C, 222  
Hemoglobinuria, 44  
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), 175, 209

Hemoglobinuria paroxística nocturna por citometría de flujo, 316  
Hemólisis extravascular, 292  
Hemólisis intravascular, 290  
Hemoptisis, 46  
Hemosiderina, 142  
Hepatitis, 427, 428  
Hepcidina, 167  
Hidroxicobalamina, 194  
Hierro sérico, 178  
Hipercoagulabilidad, 405  
Hiperesplenismo, 278  
Hipertensión portal, 39  
Hipoesplenismo, 279  
Hiperglobulinemia alfa 2, 434  
Hiperhomocisteinemia, 411  
Hiperproteinemia, 432  
Hipoproteinemia, 432

## I

Ictericia en el adulto, 289  
Ictericia en la infancia, 287  
Ictiosis, 36  
Imagen leucoeritroblastica, 90  
Inclusiones eritrocitarias, 70  
Índice de  
    amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), 106  
    receptor soluble de la transferrina-ferritina, 179  
    eritrocitarios, 67  
Inhibidores de la tirosina-quinasa (ITKS), 42  
Insuficiencia renal, 239  
Islotes eritroblásticos, 14

## L

Leucemias, 308  
    leucemia linfoide aguda (LLA), 309  
    leucemia mieloide aguda (LMA), 310  
    aguda bifenotípica, 311

- aguda bilineada, 311
- células plasmáticas, 446
- Leucémides, 35
- Leucocitosis, 82
- Leucopenia, 90
- Linfadenopatía, 245
- Linfocitos, 80
- Linfocitosis, 85
- Linfomas, 271
- Lisozima, 424

## M

- Macroglobulinemia de Waldenström, 432,441
- Mecanismo de reacción inmune, 81
- Mediastino, 257,258, 261, 265, 266, 267
- Megacariocitopoyesis, 94
- Metabolismo del hierro, 166
- Metástasis esplénica, 280
- Metilcobalamina, 194, 195
- Mieloblasto, 78
- Mieloma, 441
  - asintomático (indolente “smouldering”), 444
  - múltiple, 440, 441
  - sintomático, 444
- Mieloptisis, 129
- Modelos del sistema de la coagulación, 350

## N

- Neutrofilia, 83
- Neutropenia, 91

## O

- Orinas coloreadas, 44
- Orosumucoide, 423
- Osteoblasto, 145

**P**

- Palidez cutánea mucosa, 28, 149
- Pancitopenia, 127
- Paraproteinemia, 421
- Pérdida de peso, 54
- Plasma fresco congelado, 469
- Plasmocitoma
  - extramedular, 445
  - solitario, 445
- Poiquilocitosis, 69
- Proeritroblasto, 64, 65
- Protorfirina, 173
- Prueba de
  - Coombs, 76
  - Rumpel-Leed, 385
  - Schilling, 202
  - solubilidad en urea, 393
- Púrpura, 34, 361
  - Simple o estrogénica, 367
  - Bateman, 368
  - Henoch-Shönlein, 364
  - Pigmentaria, 368
  - Ehrles-Danlos, 369
  - trombocitopénica inmune, 377
  - púrpura postransfusional, 480
  - Vasculares, 97

**R**

- Radiofármaco, 325
- Reacción “flip-flop”, 352
- Recuento diferencial, 77
- Reacción
  - alérgica simple, 476
  - anafiláctica, 477
  - febril no hemolítica, 477
  - hemolítica aguda intravascular, 478
  - hemolítica tardía, 480
  - leucemoide, 89

Receptor soluble de la transferrina, 179  
Regímenes de acondicionamiento, 451  
Relación mieloide-eritroide (M/E), 139  
Reticulocitos, 64, 65  
Retracción del coágulo, 387  
Rubicundez, 33

## S

Semiología radiológica, 262  
Serie monocítica-macrófago, 79  
Signo

    Cervicotorácico, 262  
    Silueta 263  
    Ocultamiento hilar, 264  
    Wintrobe 37  
    Toracoabdominal, 264

### Síndrome

    Antifosfolípido (SAF), 411  
    Budd-Chiari, 277  
    Caquexia-cáncer, 51  
    Ferropénico, 176  
    Hipersensibilidad inducida por droga, 35  
    Mielodisplásicos por citometría de flujo, 315  
    Paterson-Kelly, 176  
    PICA, 176  
    Pioderma cangrenoso, 36  
    Plummer-Vinson, 176  
    Purpúrico, 361  
    Scott, 376  
    Stormorken, 376  
    Zieve, 488

### Sistema

    Fagocítico mononuclear, 13  
    Micropartícula, 356

Sobrecarga circulatoria, 479

Subtipos inmunológicos de leucemia linfocítica aguda de células B, 309

Subtipos inmunológicos de leucemia linfocítica aguda de células T, 310

**T**

- Talasemia, 214  
Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), 19  
Telangiectasias, 34  
Tetrahidrofolato (THF), 197  
TIBC, 178  
Timo, 16  
Tiempo  
    protrombina (TP), 388  
    reptilasa (TR), 389  
    trombina, 389  
    sangría 386  
    tromboplastina parcial activada (TTPa), 388  
Timo, 16  
Tinción de Perls, 172  
Trampa del folato, 194  
Transcobalamina II, 193  
Transferrina, 169, 178  
Trasplante médula ósea, 449  
    alógeno, 451  
    autólogo, 451  
Tromboastenia, 373  
Trombocitosis, 98  
Trombocitopatía, 373  
Tromboelastograma, 397  
Trombograma, 397  
Trombomodulina, 346  
Trombopatía, 373  
Trombotest, 388  
Tromboxano A2 (TXA2), 349

**V**

- Vasculitis, 361, 362  
Velocidad de sedimentación globular (VSG), 75  
Viscosidad sanguínea, 76  
Vitiligo, 28  
Volumen corpuscular medio, 105  
Vómito, 333

## COLABORADORES

*Dr. Arfilio Mora*

Hematólogo. Jefe de la Unidad de Hematología y Banco de Sangre del Hospital Central de San Cristóbal. Profesor de Medicina Transfusional. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Extensión Táchira. San Cristóbal. Venezuela

*Dr. Marcos Hernández S.*

Hematólogo pediatra y profesor agregado. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela

*Lic. Lérica Borges*

Instituto de Inmunología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

*Dr. José A. Cova*

Médico internista inmunólogo. Unidad de Citometría de Flujo. Profesor titular de la cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

*Dr. Gustavo Rojas*

Médico radiólogo. Jefe de la Unidad de Imagenología del IHULA. Profesor de Imagenología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

*Dr. Gustavo E. Rojas S.*

Médico radiólogo. Unidad de Imagenología. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela.

# Universidad de los Andes

## Consejo de Publicaciones

### Hildebrando **Romero S.**

Médico cirujano por la Universidad de Los Andes (ULA) con residencia programada asistencial en Medicina Interna en el Hospital II de El Vígía, MSDS, y postgrado en Hematología por la ULA, MSDS, Hildebrando Romero es médico adjunto a la unidad de Hematología y Banco de Sangre del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAULA), Mérida, Venezuela, así como autor y coautor de capítulos relacionados con la hematología en libros como Manual de terapéutica en Medicina Interna, Manual de diagnóstico diferencial en medicina interna y Pruebas de laboratorio: interpretación clínica.

### Agustín **Caraballo S.**

Médico cirujano por la Universidad de Los Andes (ULA) especializado en Medicina Interna en el Hahnemann Medical College de Philadelphia y doctor en Ciencias Médicas por la Universidad del Zulia, J. Agustín Caraballo es profesor titular emérito de la Facultad de Medicina de la ULA y adjunto honorario de la Unidad de Medicina Interna del IAULA, así como autor y coautor de Manual de exploración clínica, Manual de emergencias médicas, Manual de terapéutica en medicina interna, Diagnóstico diferencial en medicina interna y Pruebas de Laboratorio: interpretación clínica. Es conferencista nacional y autor de diversos artículos en congresos médicos nacionales.

Apreciado lector: el libro que tiene en sus manos fue concebido para salir al paso a la creciente incertidumbre que sufre el médico no especializado cuando debe enfrentarse a diversos diagnósticos diferenciales en el campo de la Hematología. La obra, producto de un minucioso trabajo de compilación, trata de despejar muchas de las incógnitas y dudas que a diario surgen en consultas y revistas de sala.

