

Hematología

Índice

TEMA 1. INTRODUCCIÓN: FISIOLÓGÍA DEL ERITROCITO.	
ANEMIA: CONCEPTO Y EVALUACIÓN.....	1
1.1. Fisiología del eritrocito.....	1
1.2. Concepto de anemia.....	1
1.3. Evaluación del enfermo con anemia.....	1
TEMA 2. APLASIA DE MÉDULA ÓSEA.....	3
2.1. Concepto.....	3
2.2. Etiología.....	3
2.3. Patogenia de la aplasia.....	3
2.4. Clínica.....	3
2.5. Tratamiento.....	3
TEMA 3. ANEMIA MIELOPTÍSICA.....	3
3.1. Concepto y diagnóstico.....	3
3.2. Etiología.....	3
TEMA 4. ANEMIA FERROPÉNICA.....	4
4.1. Metabolismo del hierro.....	4
4.2. Etiopatogenia.....	4
4.3. Clínica.....	4
4.4. Diagnóstico.....	5
4.5. Tratamiento.....	5
TEMA 5. ANEMIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA O POR MALA UTILIZACIÓN DEL HIERRO.....	5
5.1. Patogenia.....	5
5.2. Diagnóstico.....	5
5.3. Tratamiento.....	5
TEMA 6. ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS.....	5
6.1. Concepto y caracteres generales.....	5
6.2. Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂	6
6.3. Anemia por deficiencia de folato.....	7
TEMA 7. ANEMIAS HEMOLÍTICAS.....	7
7.1. Generalidades.....	7
7.2. Anemias hemolíticas congénitas.....	7
7.3. Anemias hemolíticas adquiridas.....	10
7.4. Hemoglobinuria paroxística nocturna o Enfermedad de Marchiafava-Micheli.....	12
TEMA 8. SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.....	12
8.1. Definición.....	12
8.2. Etiología.....	12
8.3. Clínica.....	12
8.4. Diagnóstico.....	13
8.5. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos.....	13
8.6. Pronóstico.....	13
8.7. Tratamiento.....	13

TEMA 9. POLIGLOBULIAS.....	14
9.1. Etiopatogenia.	14
9.2. Diagnóstico.	14
9.3. Tratamiento.	14
TEMA 10. SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS.....	14
10.1. Policitemia vera.	14
10.2. Mielofibrosis con metaplasia mieloide o mielofibrosis agnogenica.	15
10.3. Trombocitosis o trombocitemia esencial.	16
10.4. Leucemia mieloide crónica.....	16
TEMA 11. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.	17
11.1. Estadificación de la leucemia linfática crónica.	17
11.2. Clínica.....	17
11.3. Tratamiento.	18
11.4. Tricoleucemia, leucemia de células peludas o reticuloendoteliosis leucémica.	18
TEMA 12. LEUCEMIAS AGUDAS.	18
12.1. Etiología.....	18
12.2. Incidencia.	18
12.3. Clasificación de las leucemias agudas.	19
12.4. Alteraciones citogenéticas en leucemias agudas.	19
12.5. Clínica de las leucemias agudas.	19
12.6. Tratamiento.	20
TEMA 13. LINFOMA DE HODGKIN.....	20
13.1. Anatomía patológica.....	20
13.2. Diseminación del linfoma de Hodgkin.....	21
13.3. Estadificación.....	21
13.4. Clínica.....	21
13.5. Pruebas de laboratorio.....	22
13.6. Tratamiento.	22
13.7. Pronóstico.....	22
TEMA 14. LINFOMAS NO HODGKINIANOS.	23
14.1. Etiología.....	23
14.2. Alteraciones citogenéticas.....	23
14.3. Clasificaciones.	23
14.4. Clínica.....	24
14.5. Tratamiento.....	24
14.6. Linfoma de Burkitt.	24
14.7. Leucemia-linfoma de célula T del adulto.....	25
TEMA 15. MIELOMA MÚLTIPLE.....	25
15.1. Clínica.....	25
15.2. Pruebas complementarias.....	25
15.3. Diagnóstico.	26
15.5. Otras enfermedades con proteínas monoclonales.....	26
TEMA 16. HEMOSTASIA. GENERALIDADES.....	27
16.1. Fisiología de la hemostasia.	27
TEMA 17. ALTERACIONES PLAQUETARIAS.....	28
17.1. Trombopenia o trombocitopenia.	28
17.2. Trombocitopatías.	30
TEMA 18. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA.....	30
18.1. Hemofilia A.	30
18.2. Deficiencias de otros factores de la coagulación.....	32
18.3. Trastornos congénitos protrombóticos.....	32
18.4. Síndromes de coagulación intravascular diseminada.....	32

TEMA 19. TERAPIA ANTICOAGULANTE.	32
19.1. Heparina.....	32
19.2. Anticoagulantes orales.	32
19.3. Tratamiento antiagregante plaquetario.....	33
TEMA 20. TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y DE CÉLULAS	
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.	33
20.1. Tipos de trasplantes.	33
20.2. Selección de pacientes.	33
20.3. Selección de donantes.....	33
20.4. Preparación del paciente.	33
20.5. Complicaciones.	34
20.6. Fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos.....	34
20.7. Uso clínico de factores de crecimiento hemopoyético.....	34

TEMA 1. INTRODUCCIÓN: FISIOLÓGIA DEL ERITROCITO. ANEMIA: CONCEPTO Y EVALUACIÓN.

I.1. Fisiología del eritrocito.

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

Incorporación de la hemoglobina. Para cumplir su función transportadora de oxígeno, los eritrocitos necesitan incorporar hemoglobina a su citoplasma. Para ello van acumulando cadenas de globina progresivamente desde el estado de proeritroblasto. Además necesitan sintetizar el grupo hem, donde está incorporado el hierro (cada hemoglobina tiene 4 grupos hem y cuatro cadenas de globina). En los hematíes normales del adulto, la hemoglobina A (alfa₂-beta₂) constituye el 97%, casi un 3% de hemoglobina A₂ (alfa₂-delta₂) y menos de un 1% de hemoglobina fetal o F (alfa₂-gamma₂).

METABOLISMO DEL ERITROCITO.

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

Vía glucolítica o de Embden-Meyerhof. Se metaboliza la glucosa hasta lactato, produciéndose dos moles de ATP por cada mol de glucosa. Se metabolizan en esta vía alrededor de un 80-90% de glucosa.

Vía de la hexosa monofosfato. Por la que se mantiene el glutatión reducido para proteger los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina y la membrana celular de la oxidación. El 10% de la glucosa se metaboliza en esta vía.

El hematíe tiene unos requerimientos metabólicos bastante modestos dirigidos a hacer funcionar la Na⁺/K⁺ ATPasa, mantenimiento y reparación de la membrana, así como de su flexibilidad, y mantenimiento de los átomos del hierro en forma reducida para evitar la formación de metahemoglobina.

ERITROCATERESIS.

Los hematíes tienen una vida media aproximada de unos 120 días. Es posible que su muerte fisiológica se deba a una alteración de la membrana, en concreto su flexibilidad, que les impide atravesar los estrechos canales de la microcirculación del bazo. El bazo, además de eliminar los eritrocitos defectuosos tiene otras funciones, entre las que cabe destacar el secuestro de parte de los hematíes normales y de las plaquetas, la posibilidad de una hematopoyesis extramedular, la eliminación de microorganismos y la regulación de la circulación portal (MIR 95-96F, 94).

Catabolismo de la hemoglobina. Tras la eliminación del hematíe, la hemoglobina que éstos contienen es fagocitada rápidamente por los macrófagos (principalmente del hígado, bazo y médula ósea) que la catabolizan. Los aminoácidos son liberados por digestión proteolítica, el grupo hem es catabolizado por un sistema oxidante microsómico, y el anillo de porfirina se convierte en pigmentos biliares que son excretados casi en su totalidad por el hígado. El hierro es incorporado a la ferritina (proteína de depósito que se encuentra principalmente en el hígado y en la médula ósea), y desde allí puede ser transportado a la médula por la transferrina según las necesidades del organismo. (MIR 98-99, 214; MIR 96-97F, 227).

I.2. Concepto de anemia.

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

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

I.3. Evaluación del enfermo con anemia.

En el estudio del enfermo anémico, existen tres parámetros básicos que ayudan en el diagnóstico diferencial.

1. VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO DEL HEMATÍE (VCM). Según el tamaño del hematíe, las anemias se dividen en microcíticas (<80 micras cúbicas), normocíticas o macrocíticas (>100 micras cúbicas).

Anemias microcíticas. En general, las anemias microcíticas se suelen acompañar de hipocromía, ya que el tamaño del hematíe se encuentra reducido en aquellos casos en los que disminuye la cantidad de hemoglobina (cromía). Ya que la hemoglobina está constituida por una mezcla de hierro, cadenas de globina y pigmento hem, las enfermedades en las que se produce alteración de alguno de estos componentes, en general presentan un tamaño pequeño. La causa más frecuente de microcitosis es la ferropenia, pero la anemia de enfermedad crónica, a pesar de que habitualmente es normocítica, puede ser microcítica, al igual que las talasemias, las anemias sideroblásticas hereditarias y la intoxicación por plomo (MIR 95-96, 86).

Anemias normocíticas. La causa más frecuente es la denominada anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro (esta anemia ocasionalmente puede ser microcítica).

Anemias macrocíticas. La mayoría de las anemias macrocíticas son megaloblásticas. No se debe confundir el concepto de macrocitosis, tamaño grande del hematíe, con el de megaloblastosis, tamaño grande de precursores hematológicos en la médula ósea. Por supuesto, todas las anemias megaloblásticas son macrocíticas, pero no todas las anemias macrocíticas son de causa megaloblástica. Las anemias secundarias a tratamiento quimioterápico, la aplasia de médula ósea, el hipotiroidismo (MIR 03-04, 64), la hepatopatía crónica, los síndromes mielodisplásicos y las anemias sideroblásticas adquiridas pueden tener un tamaño grande del hematíe. También la hemólisis o el sangrado agudo debido a la respuesta reticulocitaria puede simular un falso aumento del VCM, puesto que los reticulocitos son células de mayor tamaño que el hematíe y la máquina que los contabiliza no lo discrimina.

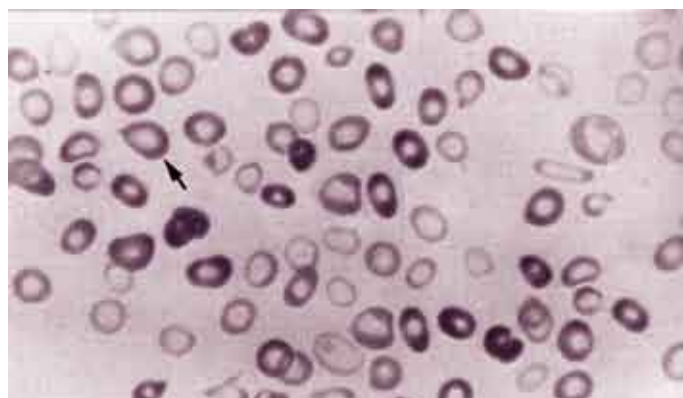


Figura 1. Daciocitos o hematíes en lágrima en cuadro de mieloptisis.

2. RETICULOCITOS.

Los reticulocitos son hematíes jóvenes. Su presencia en la sangre periférica traduce la función de la médula ósea. El porcentaje de reticulocitos en referencia al total de hematíes en sangre periférica es del 1% al 2%. Una medida más exacta de la producción de células rojas por la médula ósea se obtiene mediante el índice reticulocitario corregido (IC = % reticulocitos x (Hcto. paciente/Hematocrito normal)/2, cuyo valor es igual a 1. Las anemias que presentan elevación en el número de reticulocitos reciben el nombre de anemias regenerativas, y el prototipo de dichas anemias es la hemólisis o el sangrado agudo (MIR 00-01, 107). Las anemias que no elevan el número de reticulocitos en la sangre o lo presentan descendido reciben el nombre de anemias hiporegenerativas, y el prototipo es la aplasia medular. En general, un número no elevado de reticulocitos

suele traducir una enfermedad de la propia médula ósea o bien un trastorno carencial, que impide que la médula ósea sea capaz de formar células sanguíneas. En este sentido, una excepción sería la invasión de la médula ósea por metástasis (anemia mieloptísica), en cuyo caso los reticulocitos pueden estar incrementados a pesar de presentar la médula ósea una enfermedad.

Tabla I. VCM en diferentes enfermedades.		
VCM ↓	VCM Normal	VCM ↑
Ferropenia	Enf. crónica	Megaloblásticas
Enf. crónica (a veces)	Hemólisis	Hipotiroidismo
Sideroblásticas	(salvo	Aplasia
Uremia	reticulocitosis)	Mielodisplasia
Talasemias	Mixedema	Hepatopatía crónica
	(a veces)	Reticulocitosis.
		(MIR 96-97F, 129)

3. ESTUDIO DE LA EXTENSIÓN DE LA SANGRE PERIFÉRICA. Se trata del estudio de la morfología de las células sanguíneas, no solamente de la serie roja, sino del resto de las otras series.

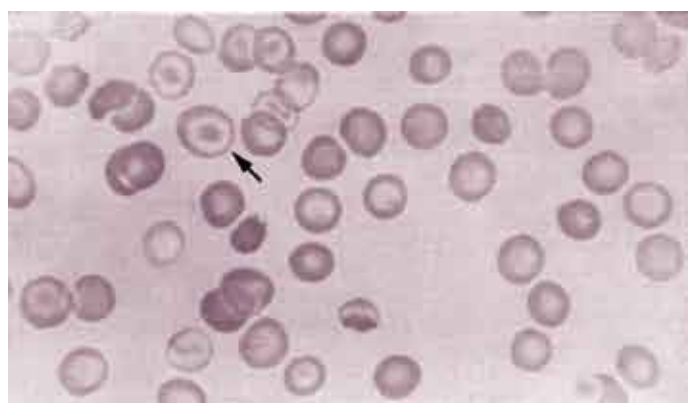


Figura 2. Dianocytos.

Ejemplo de hallazgos en la extensión de sangre periférica y su correlación con algunas enfermedades:

- Rouleaux - disproteinemias, como por ejemplo el mieloma múltiple.
- Hematíes en espuela - insuficiencia renal.
- Dacriocitos o hematíes en lágrima - mieloptisis.
- Poiquilocitos (son variaciones en la forma del hematíe) - mielodisplasia.
- Dianocytos - ictericia obstructiva y hemoglobinopatías.
- Punteado basófilo prominente - intoxicación por plomo o anemias sideroblásticas, talasemias.

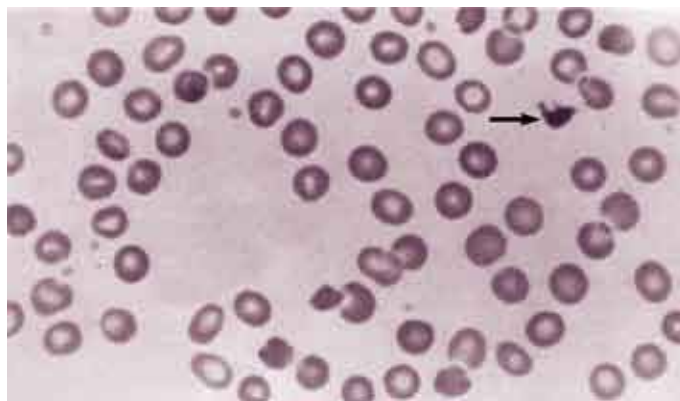


Figura 4. Esquistocitos o hematíes fragmentados.

- Policromatófilos - hemólisis.
- Esferocitos - esferocitosis hereditaria o inmuno-hemólisis.
- Cuerpos de Heinz (se producen por desnaturalización de la hemoglobina) - hemólisis por oxidantes en deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa o hemoglobinopatías y esplenectomizados.
- Esquistocitos o hematíes fragmentados - hemólisis traumática.
- Cuerpos de Howell-Jolly - hipoesplenismo (MIR 02-03, 71).

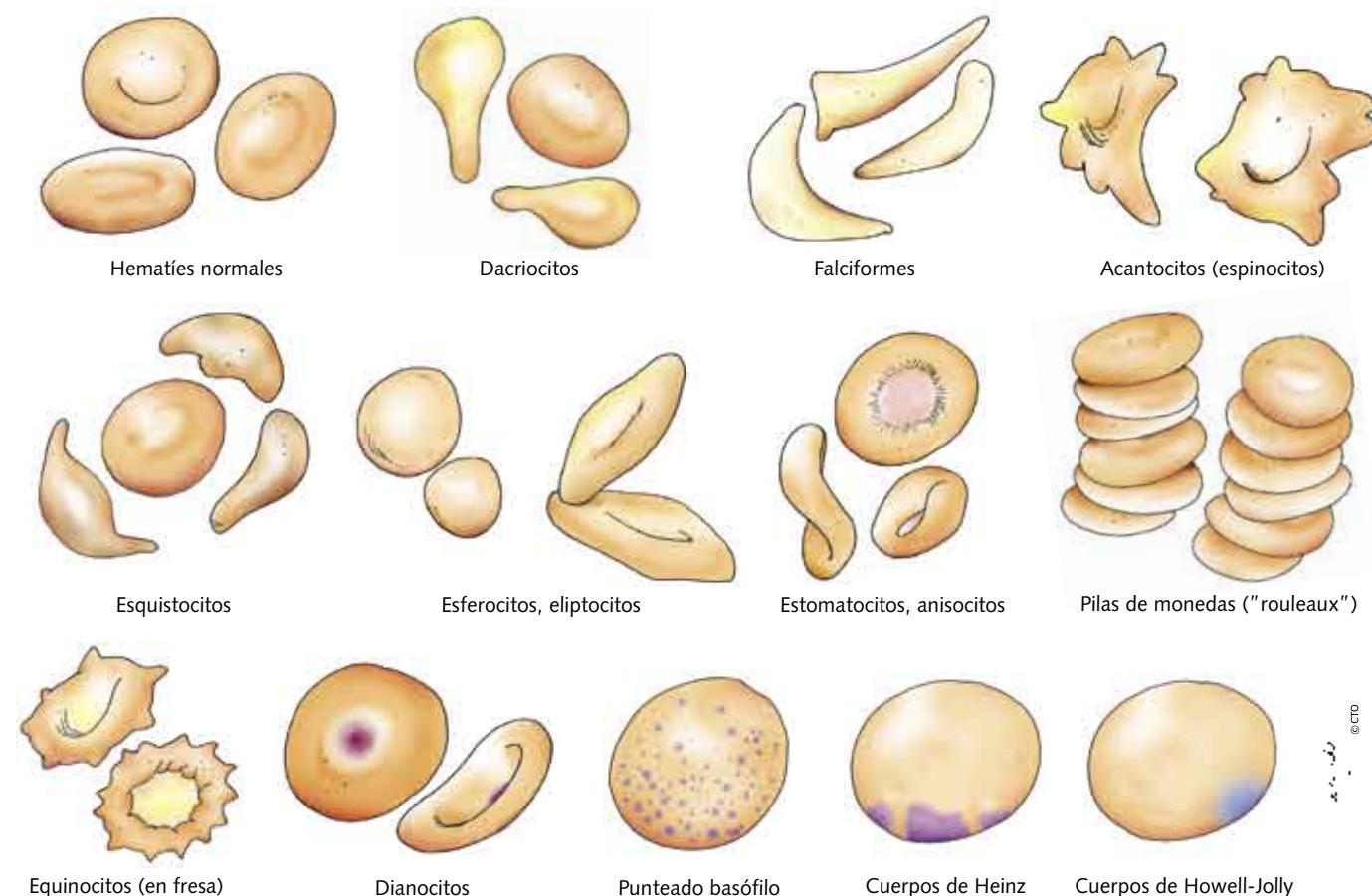


Figura 3. Diferentes tipos de células sanguíneas.

TEMA 2. APLASIA DE MÉDULA ÓSEA.**2.1. Concepto.**

La aplasia es una enfermedad de la médula ósea que se caracteriza por la presencia de una disminución del tejido hematopoyético en ausencia de tumor, fibrosis u otros procesos como granulomas en la médula ósea, y se acompaña de disminución de células sanguíneas en la sangre periférica (una, dos o las tres series).

Desde el punto de vista práctico, hay que sospechar aplasia de médula ósea ante un enfermo con pancitopenia y disminución del número de reticulocitos en sangre periférica. La presencia de esplenomegalia casi siempre descarta el diagnóstico de aplasia, y debería orientarnos hacia otras patologías como la hepatopatía grave, tricoleucemia, mielofibrosis con metaplasia mieloide, policitemia vera en fase gastada, enfermedad de kala-azar, enfermedad de Gaucher, síndrome de Banti.

El diagnóstico se confirma observando hipocelularidad en la médula ósea.

CRITERIOS DE SEVERIDAD DE LA APLASIA.

Se considera anemia aplásica severa cuando la hipocelularidad de la médula ósea es inferior al 25% de la celularidad total hematopoyética normal, y además existen dos de los siguientes parámetros: disminución de neutrófilos por debajo de 500 por milímetro cúbico, trombopenia inferior a 20.000 por milímetro cúbico o disminución de reticulocitos por debajo del 1% (corregidos por el hematocrito).

2.2. Etiología.**1. APLASIAS CONGÉNITAS.**

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

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

Aplasias Selectivas Congénitas. Se denomina aplasia selectiva a la lesión de la médula ósea que afecta a una sola serie hematopoyética. La aplasia selectiva o aplasia pura de células rojas, denominada también eritroblastopenia, es el síndrome de Diamond-Blackfan. Las eritroblastopenias se caracterizan por la casi ausencia de reticulocitos en la sangre periférica. Las agranulocitosis congénitas o aplasias puras de serie blanca serían el síndrome de Schwachman, que se acompaña de insuficiencia exocrina del páncreas, y el síndrome de Kostmann. La aplasia pura de los megacariocitos recibe el nombre de trombocitopenia amegacariocítica.

2. APLASIAS ADQUIRIDAS.

La mayoría de las aplasias adquiridas (hasta el 50% de los casos) son de causa desconocida o idiopáticas. Otras causas serían (MIR 94-95, 208):

- Fármacos: cloranfenicol, sulfamidas, sales de oro, tiacidas, antidiabéticos orales, hidantoínas, pirazolonas, quinidina, antitiroideos, quimioterápicos.
- Tóxicos: benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, DDT, insecticidas, pegamentos.
- Radiación.
- Virus: aplasias durante la infección vírica o después se han objetivado en las infecciones por virus de hepatitis, herpes virus, togavirus, rubéola, VIH y parvovirus B-19 (que ocasiona crisis aplásicas en enfermos con procesos hemolíticos).

Eritroblastopenia Selectiva Adquirida. En el 30% de los casos se encuentra ligada a un timoma (pero sólo el 5% de los timomas presentan eritroblastopenia asociada). La mayoría de los casos son mujeres de edad media, en la variante del tumor denominado fuso-

celular. No siempre se produce la curación de la eritroblastopenia tras la extirpación del timoma.

2.3. Patogenia de la aplasia.

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

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

2.4. Clínica (MIR 02-03, 66).

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

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

2.5. Tratamiento.

El tratamiento de elección de la aplasia severa es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, que consigue curaciones en el 80% de los casos. El problema suele ser que una proporción importante de enfermos con aplasia presentan edades avanzadas, en las cuales ya no se realiza trasplante de médula (en general, por encima de los 50 años de edad).

Como otros tratamientos alternativos:

- Globulina antilinfocitaria o antitimocítica, que ocasiona un 50% de respuestas.
- Esteroides en dosis altas.
- Citostáticos como la ciclofosfamida.
- Ciclosporina.
- Andrógenos en el caso de aplasias leves (como efectos secundarios ictericia colestásica y hepatocarcinoma).
- Como tratamiento sustitutivo en todos los casos, transfusiones. El tratamiento del parvovirus B 19 suele ser gammaglobulina intravenosa.
- Factores de crecimiento hematopoyético.

TEMA 3. ANEMIA MIELOPTÍSICA.**3.1. Concepto y diagnóstico.**

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

3.2. Etiología.

La causa habitual de la mieloptisis suelen ser las micrometástasis de carcinoma en la médula ósea (MIR 94-95, 210). Otras causas pueden ser la infiltración neoplásica de la propia médula por procesos malignos hematológicos como los linfomas o las leucemias,

mielofibrosis primaria o secundaria, procesos inflamatorios como las vasculitis o las granulomatosis y anomalías metabólicas como enfermedades de almacenamiento y osteopetrosis.

TEMA 4. ANEMIA FERROPÉNICA.

La ferropenia es la causa más frecuente de anemia. No todos los enfermos con ferropenia llegan a desarrollar anemia, considerándose que hasta el 20% de las mujeres y el 50% de las embarazadas la pueden presentar.

4.1. Metabolismo del hierro.

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

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

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

Una vez que es absorbido, el hierro es transportado en la sangre a través de la transferrina en forma férrica (la absorción se realiza en forma ferrosa o reducida). La capacidad ligadora del hierro de la transferrina es de aproximadamente el 33%, esto quiere decir que una de cada tres moléculas de transferrina está capacitada para transportar hierro en un momento determinado. Una mínima cantidad se transporta en plasma por la acción de la ferritina, que presenta muy buena correlación con los almacenes de hierro del organismo.

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

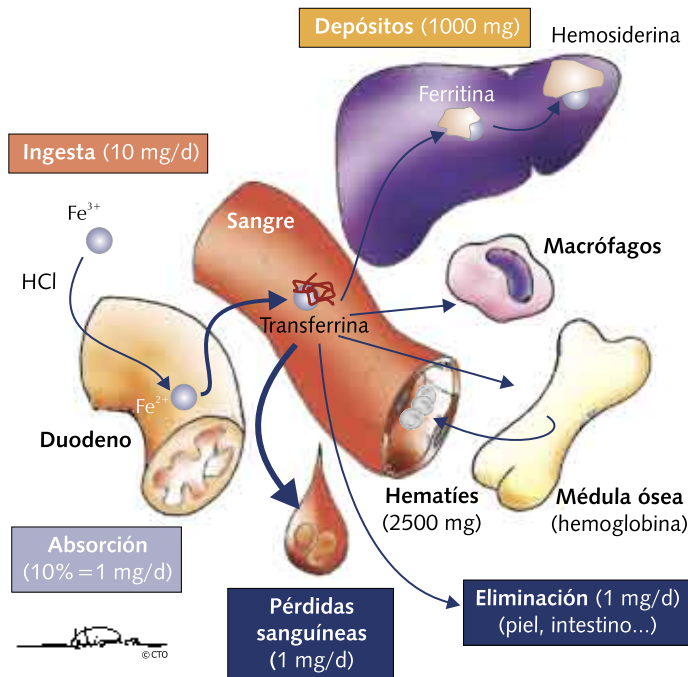


Figura 5. Metabolismo del hierro.

4.2. Etiopatogenia.

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

4.3. Clínica.

- 1) Síndrome anémico general: astenia, irritabilidad, palpitaciones, mareos, cefalea, disnea.
- 2) Consecuencias derivadas de la ferropenia: estomatitis angular, glositis, oca (atrofia crónica de la mucosa nasal), coiloniquia

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las anemias.

	FERROPENIA	ANEMIA TRASTORNOS CRÓNICOS	ANEMIA SIDEROBLÁSTICA	RASGO TALASEMIA BETA	RASGO TALASEMIA ALFA
HEMATÍES (4,15-4,9*10 ⁶ /mm ³)	↓	↓	↓	N ó ↑	N ó ↑
HEMOGLOBINA (H 13-18 mg/dl M 12-16 mg/dl)	↓	↓	↓	N ó ↓	N ó ↓
HIERRO SÉRICO(50-150 µg/dl)	↓	↓	↑	N	N
FERRITINA (50-200 µg/l)	↓	↑	↑	N	N
HIERRO EN MÉDULA ÓSEA	↓	↑	↑	↑	↑
TRANSFERRINA (TIBC) (250-370 µg/dl)	↑	↓	N	N	N
SATURACIÓN TRANSFERRINA (30-50%)	↓	N ó ↓	↑	N	N
PROTOPORFIRINA LIBRE ERITROCITARIA (30-50 µg/dl)	↑	↑	N	N	N
HEMOGLOBINA A ₂ (2%)	↓	N	↓	↑	↓
IDH	↑	N	↑	N	N
CHCM (33±3%) HCM (32±2 pgr)	↓ ↓	N ó ↓ N ó ↓	N ó ↓ N ó ↓	N ó ↓ ↓	N ó ↓ ↓
VCM (80-100 fl)	Microcitosis ↓	N ó ↓	N ó ↑ ó ↓	Microcitosis ↓	Microcitosis ↓

oñas en cuchara, disfagia (síndrome de Plummer-Vinson, también llamado de Patterson-Brown-Kelly, secundario a la presencia de membranas hipofaríngeas y esofágicas), neuralgias y parestias, ocasionalmente hipertensión intracraneal benigna.

4.4. Diagnóstico.

La anemia ferropénica es una anemia característicamente microcítica (disminución de VCM) e hipocroma (disminución de HCM, CHCM).

Entre las alteraciones de laboratorio se objetivan: disminución de sideremia, incremento de la concentración de transferrina del suero (también denominada capacidad ligadora de hierro) y disminución de la saturación de transferrina, además de una disminución de la ferritina sérica y de la Hb A2. El descenso de la ferritina sérica es la primera alteración analítica que aparece y el mejor parámetro a la hora de detectar ferropenia, después de la biopsia de médula ósea (MIR 97-98, 90; MIR 97-98, 97; MIR 95-96F, 246).

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

Otros parámetros que también se alteran en la ferropenia son: protoporfirina libre del hematíe, que se encuentra incrementada como consecuencia de un exceso relativo de protoporfirina al descender el hierro y, la IDH, que se encuentra incrementada (índice de distribución de hematíes, que es una medida de la anisocitosis o variación del tamaño de los hematíes). La IDH se encuentra incrementada en la ferropenia, a diferencia de la talasemia, donde su valor es normal. Aunque no es habitual la necesidad de realizar estudio de médula ósea en la ferropenia, en caso de realizarse encontraríamos una disminución o ausencia de los depósitos de hierro. Además del diagnóstico de ferropenia, es necesaria la realización del diagnóstico etiológico, que, como ya se ha comentado, suele ser la pérdida crónica de sangre en aparato genital femenino o tubo digestivo.

4.5. Tratamiento.

Administración de hierro oral, 100-200 mg/día en forma de sal ferrosa (para facilitar su absorción) (MIR 97-98, 98). Esta administración de hierro debe mantenerse hasta la normalización de los depósitos de hierro (MIR 96-97, 31), que ocurre de 3 a 6 meses después de corregir la anemia. El tratamiento con hierro oral puede producir molestias gástricas. El primer signo de respuesta al hierro suele ser un incremento del porcentaje de reticulocitos, aproximadamente a los 10 días de tratamiento, la normalización de la hemoglobina suele aparecer hacia los dos meses.

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

TEMA 5. ANEMIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA O POR MALA UTILIZACIÓN DEL HIERRO.

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

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

5.1. Patogenia.

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

Otros mecanismos complementarios a la anemia en dichas enfermedades sería una disminución de la vida media del hematíe

y una inadecuada respuesta de la médula ósea, como consecuencia de una disminución de la eritropoyesis por la acción de sustancias producidas en situaciones de enfermedades crónicas, tales como el interferón y el factor de necrosis tumoral.

5.2. Diagnóstico.

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

A diferencia de la situación de ferropenia, existe una disminución de la concentración de transferrina y una saturación de transferrina que puede ser normal o disminuida (MIR 96-97, 37; MIR 94-95, 209).

Si hiciéramos un estudio de médula ósea, encontraríamos un incremento del hierro de depósito.

Esto también puede ponerse de manifiesto mediante la determinación de ferritina sérica, que se encuentra incrementada, a diferencia de la ferropenia (MIR 02-03, 70; MIR 97-98F, 222).

¿Cómo estudiar a un enfermo con anemia microcítica hipocrómica?

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

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

Tabla 3. Ferropenia y enfermedad de trastornos crónicos.

	Ferropenia	Enf. crónica
VCM	↓	N o ↓
Sideremia	↓	↓
C. transferrina	↑	N o ↓
Saturación	↓	↓ (puede ser N)
Ferritina sérica	↓	↑

A continuación deberían solicitarse pruebas de laboratorio, tales como sideremia, transferrina y ferritina. La disminución de hierro sérico no sirve, como acabamos de ver, para diferenciar ambos procesos. Una transferrina elevada y una ferritina disminuida sugiere ferropenia. Una transferrina no aumentada y una ferritina sérica incrementada sugiere anemia de enfermedad crónica.

En último caso, el estudio de la médula ósea serviría para diferenciar ambos procesos (hierro de depósito incrementado en la anemia de enfermedad crónica y disminuido en la ferropenia) (MIR 99-00, 24; MIR 99-00F, 132).

5.3. Tratamiento.

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

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

TEMA 6. ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS.

6.1. Concepto y caracteres generales.

Las anemias megaloblásticas, causadas por deficiencia de folato o vitamina B₁₂, tienen en común una alteración en la síntesis del ADN, ya que tanto el folato como la vitamina B₁₂, participan en una reacción necesaria para la síntesis de dicho ADN, que consiste en la formación de timidilato a partir de uridilato.

A causa de la disminución de velocidad de síntesis de ADN, se produce un retardo en la división celular, y esta alteración provoca los cambios morfológicos característicos de las anemias megaloblásticas, consistentes en un gran tamaño de los precursores de las células sanguíneas en la médula ósea y en la sangre periférica (MIR 98-99F, 128). Como el trastorno afecta también a otras series hematológicas, es frecuente la pancitopenia.

En la médula ósea de las anemias megaloblásticas, además de un crecimiento en el tamaño de los precursores hematopoyéticos, se produce un aumento de la población hematopoyética, a consecuen-

cia del retardo en la división celular. También puede ocasionarse la destrucción intramedular de las células hematopoyéticas (situación de eritropoyesis ineficaz). La sangre periférica se caracteriza por hematíes de gran tamaño (macrovalocitos, con un aumento de VCM y también del HCM), neutrófilos hipersegmentados y reticulocitos no aumentados (MIR 04-05, 109).

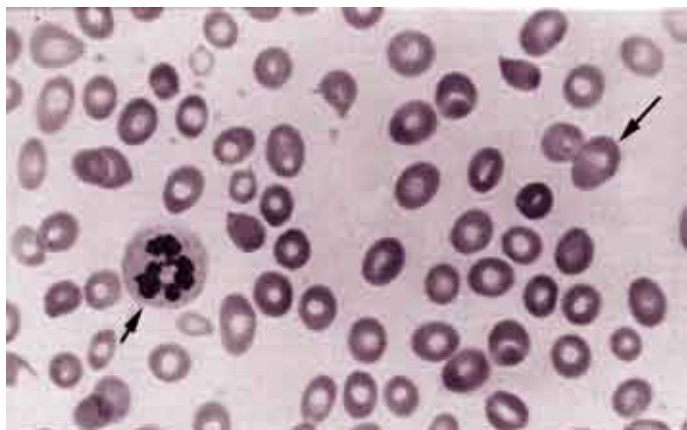


Figura 6. Anemia megaloblástica: macrovalocitos y neutrófilos hipersegmentados.

Entre las alteraciones bioquímicas, es muy característica de las anemias megaloblásticas la elevación de LDH sérica, al igual que en las hemólisis, como consecuencia de la destrucción de las células hematopoyéticas en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz) (MIR 94-95, 216).

Una de las características más útiles en el diagnóstico de las anemias megaloblásticas es la presencia de neutrófilos hipersegmentados (MIR 98-99, 117). Sin embargo, hay que tener en cuenta que dicha alteración desaparece cuando el enfermo ha recibido tratamiento.

6.2. Anemia por deficiencia de vitamina B₁₂.

METABOLISMO.

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

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

Mediante la acción de los jugos gástricos, se produce una liberación de la cobalamina de las proteínas del alimento. A continuación, la vitamina B₁₂ se une al factor intrínseco (elaborado por las células parietales gástricas), que va a transportar a la vitamina B₁₂ a lo largo del todo el intestino delgado hasta el íleon terminal, donde, a partir de receptores específicos, se produce la absorción de la vitamina B₁₂ hacia el plasma. En la sangre la vitamina B₁₂ está unida a la transcobalamina. La transcobalamina II es la principal proteína de transporte de la vitamina absorbida "de novo", pero presenta una corta vida media. Dicha transcobalamina es sintetizada en el hígado. La transcobalamina I (sintetizada en los neutrófilos) transporta la mayor parte de la vitamina B₁₂ circulante como consecuencia de su mayor vida media.

ETIOLOGÍA.

- 1) Disminución de la ingesta: dietas vegetarianas estrictas.
- 2) Disminución de la absorción.
 - Deficiencia de factor intrínseco: gastrectomía (MIR 98-99F, 126; MIR 97-98F, 218), anemia perniciosa o enfermedad de Biermer (de la que se hablará posteriormente).
 - Alteración intestinal, sobre todo del íleon terminal.
 - Infestación por bacterias o parásitos (síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, *Diphyllobothrium latum*).
 - Deficiencia de receptores ileales para factor intrínseco (síndrome de Imerslund).
 - Alteraciones pancreáticas.
 - Fármacos (anticonceptivos, alcohol, colestiramina).
- 3) Alteración en la utilización: inactivación de la vitamina B₁₂ de almacén mediante el óxido nítrico de la anestesia.

La causa habitual de deficiencia de cobalamina es la anemia perniciosa.

La anemia perniciosa suele ser una enfermedad que aparece en edades avanzadas, en razas nórdicas y que presenta agrupación familiar. El trastorno consiste en una gastritis crónica atrófica (MIR 97-98F, 226), que ocasiona destrucción de las células parietales gástricas, lo que produce disminución del factor intrínseco, y como consecuencia, carencia de absorción de vitamina B₁₂. Se trata de un proceso autoinmune, objetivándose en el suero del enfermo anticuerpos contra células parietales y contra el factor intrínseco (más específicos). Por ello se asocia a otros trastornos autoinmunes, sobre todo tiroideos. La anemia perniciosa es un proceso premaligno, por lo cual es necesario el seguimiento del enfermo para diagnóstico precoz de cáncer gástrico.

Debe tenerse en cuenta que por la destrucción de las células parietales, se ocasiona aclorhidria, que puede a su vez ocasionar una disminución de la absorción del hierro de los alimentos.

En su diagnóstico se utiliza la prueba de Schilling. Dicha prueba consta de varias partes:

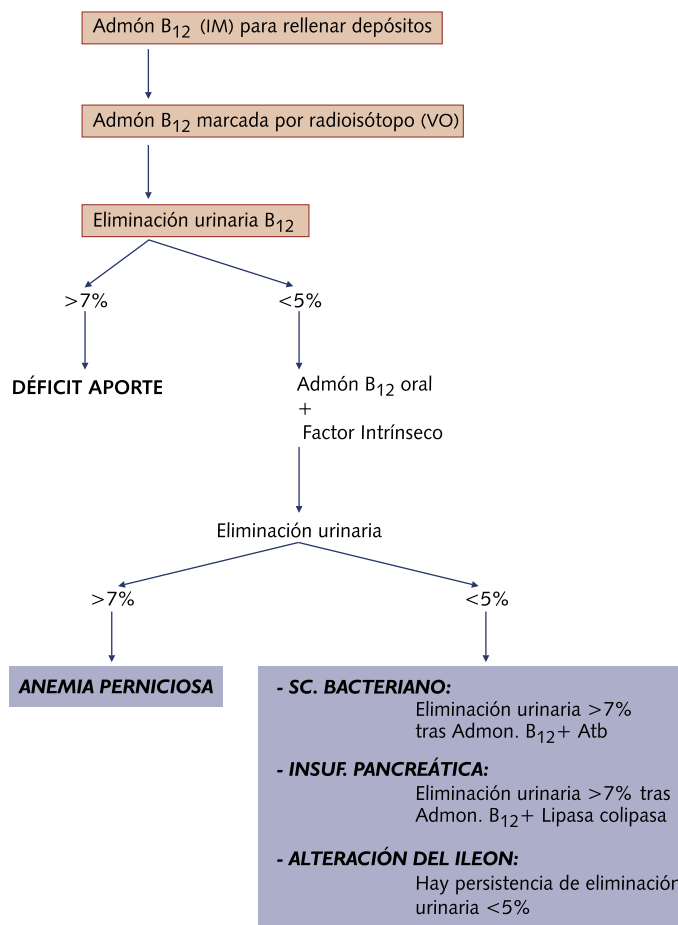


Figura 7. Test de Schilling.

DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA.

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

CLÍNICA DE LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA.

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

dular, en donde se producen alteraciones en los cordones laterales y posteriores de la médula espinal, manifestadas por alteración de la sensibilidad vibratoria (MIR 96-97F, 127) y propioceptiva. En fases avanzadas se puede ocasionar demencia (descartar siempre la deficiencia de cobalamina en personas con demencia, ya que, tratadas precozmente, pueden mejorar, al igual que en la demencia provocada por hipotiroidismo).

Cuando hay deficiencia de cobalamina, la médula ósea y el sistema nervioso compiten entre sí para aprovechar la escasa vitamina. Por ello, característicamente, las alteraciones neurológicas no siempre se presentan con alteraciones hematológicas (MIR 01-02, 116; MIR 00-01F, 109), e incluso los trastornos neurológicos más graves se suelen ver en enfermos con anemias poco importantes (MIR 99-00, 25).

TRATAMIENTO.

Administración de vitamina B₁₂, parenteral en el caso de la anemia perniciosa donde debe ser de por vida (MIR 95-96, 85). Se produce una respuesta reticulocitaria rápida al cuarto o quinto día. Es aconsejable la administración de ácido fólico, ya que la deficiencia de cobalamina ocasiona a su vez un déficit intracelular de folato. Imprescindible seguir la eventual transformación de la gastritis crónica de la anemia perniciosa en carcinoma gástrico.

6.3. Anemia por deficiencia de folato.

Es la causa más frecuente de anemia megaloblástica.

METABOLISMO DEL FOLATO.

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

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

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

ETIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE FOLATO.

- 1) Disminución de aporte: desnutrición, etilismo (MIR 95-96F, 244).
- 2) Disminución de absorción: enteropatías y fármacos (anticonvulsivantes y anticonceptivos).
- 3) Aumento de consumo: embarazo, infancia, hemopoyesis hipersensible, hipertiroidismo.
- 4) Activación bloqueada de folatos: antagonistas inhibidores de la folato reductasa: metotrexate, trimetoprim, hidantoínas, barbitúricos, triamterene.
- 5) Incremento de pérdidas: la enteropatía pierde proteínas, hemodiálisis, hepatopatía crónica.

CLÍNICA DE LA DEFICIENCIA DE FOLATO.

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

DIAGNÓSTICO.

Determinación de folato sérico, o mejor, intraeritrocitario.

TRATAMIENTO.

Administración de ácido fólico. En el caso de producirse la anemia por alteración en las folato reductasas, debe administrarse ácido folínico.

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

¿Cómo estudiaría a un enfermo con anemia macrocítica?

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

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

Deben solicitarse niveles séricos de vitamina B₁₂ y ácido fólico, y en última instancia, la realización de un aspirado de médula ósea para el diagnóstico definitivo.

TEMA 7. ANEMIAS HEMOLÍTICAS.

7.1. Generalidades.

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

Según que la causa de la anemia hemolítica corresponda a un defecto propio del hematíe o a una acción externa al mismo, se clasifican las anemias en anemias hemolíticas de causa intracorpúscular o extracorpúscular. Las hemólisis hereditarias son intracorpúsculares y las adquiridas extracorpúsculares, excepto la hemoglobinuria paroxística nocturna (MIR 94-95, 213). Asimismo se pueden clasificar las anemias hemolíticas en virtud del lugar donde ocurre fundamentalmente la hemólisis, denominándose entonces hemólisis intravascular aquella donde la destrucción de hematíes ocurre fundamentalmente en el aparato circulatorio y hemólisis extravascular a la que tiene lugar predominantemente en el bazo. Como consecuencia de la destrucción de hematíes se produce un incremento de LDH sérica y de bilirrubina indirecta en el suero. En el caso de las hemólisis intravasculares, la liberación de hemoglobina desde el interior del hematíe produce una disminución de una proteína sérica denominada haptoglobina, que es la proteína a la que se une la hemoglobina liberada, produciéndose una disminución de la haptoglobina libre (MIR 94-95, 23). El pigmento hem de la hemoglobina puede también unirse a otra proteína transportadora denominada hemopexina. Si la hemólisis intravascular es severa se produce un agotamiento de la haptoglobina libre, con lo cual queda hemoglobina suelta en el plasma, que al llegar al glomérulo renal puede filtrarse en el mismo y aparecer en la orina. Por dicho motivo, la presencia de hemoglobinuria traduce siempre una hemólisis de predominio intravascular y además de características severas. Lo que no se encuentra en la orina es bilirrubina indirecta ya que esta no puede filtrarse en el riñón.

Como compensación a la destrucción de hematíes se produce una respuesta medular, la cual se traduce en un incremento de la cantidad de reticulocitos y policromatófilos en sangre periférica (MIR 97-98F, 227).

Desde el punto de vista clínico, las anemias hemolíticas se suelen caracterizar por la tríada anemia, ictericia y frecuentemente esplenomegalia.

7.2. Anemias hemolíticas congénitas.

Se reconocen tres tipos.

- 1) Defectos de membrana del hematíe.
- 2) Enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe.
- 3) Trastorno de la hemoglobina.

1. DEFECTOS DE MEMBRANA DEL HEMATÍE.

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

Esferocitosis Hereditaria o Enfermedad de Minkowski-Chauffard. Es la anemia hemolítica congénita más frecuente (MIR 99-00F, 126).

Se trata de un trastorno en la proteína de membrana llamada espectrina, que ocasiona una falta de fijación adecuada de lípidos a la membrana del hematíe. Como consecuencia de la pérdida de lípidos de membrana, se produce un aumento de la permeabilidad de la membrana al sodio y al agua, lo que ocasiona una hinchazón del hematíe que da lugar a una forma esférica por la que se reconoce la enfermedad. Estos esferocitos son células que carecen de capacidad de adaptación a la microcirculación, con lo cual al llegar a los sinusoides esplénicos, no pueden atravesarlos, quedando atrapados en dicha microcirculación y sufriendo una destrucción.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad cursa con manifestaciones variables, desde las personas asintomáticas hasta personas con grave anemia hemolítica congénita. Como en la mayor parte de las anemias hemolíticas, suele haber ictericia y esplenomegalia asociada a la anemia (MIR 97-98F, 221). En situaciones especiales se puede producir un agravamiento de la hemólisis (crisis hemolíticas), generalmente desencadenadas por procesos infecciosos que producen una estimulación del sistema mononuclear fagocítico. Los enfermos con procesos hemolíticos crónicos pueden tener también un agravamiento de la anemia como consecuencia de lo que se denominan crisis aplásicas, producidas por infección por el parvovirus B 19, y también lo que se denomina crisis megaloblástica, que consiste en una sobreutilización de ácido fólico como consecuencia de la hiperplasia medular.

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

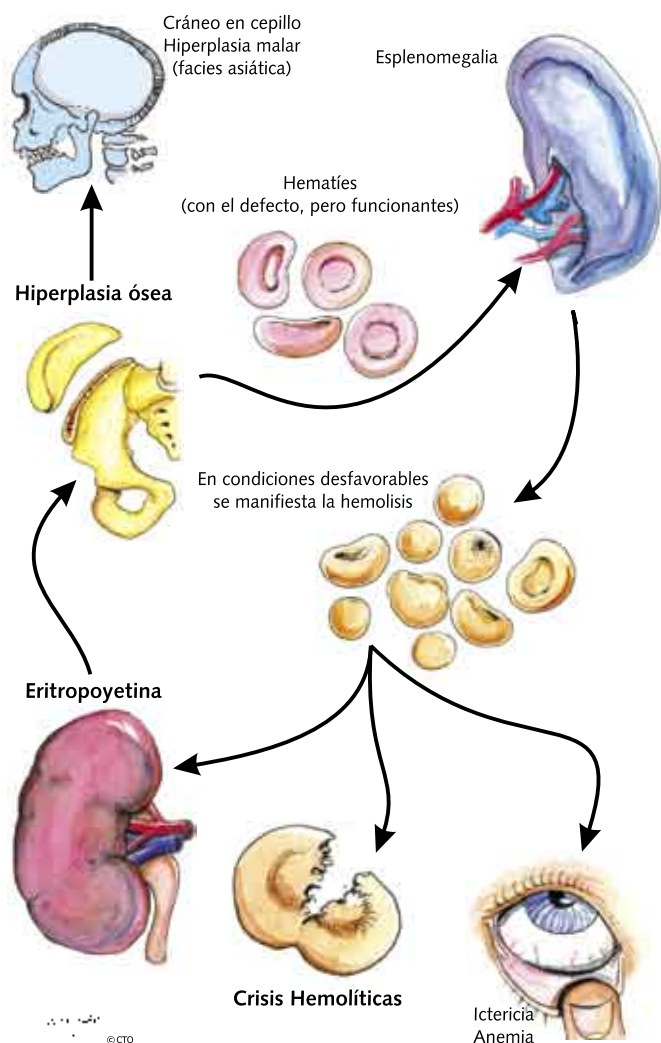


Figura 8. Patología de la esferocitosis.

DIAGNÓSTICO.

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

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

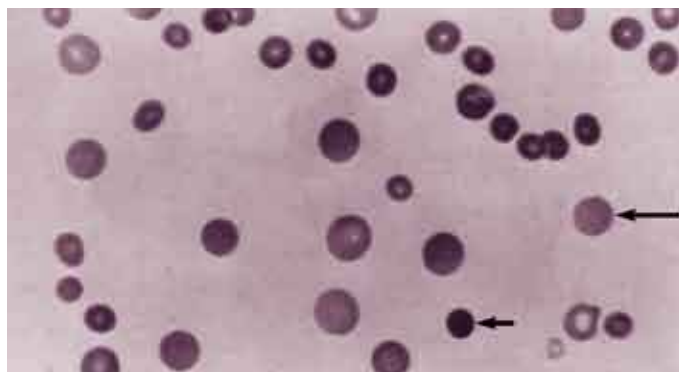


Figura 9. Microesferocitosis.

TRATAMIENTO.

En casos en los que exista hemólisis significativa o anemia importante se debe realizar esplenectomía (MIR 94-95, 207), que se aconseja retrasar hasta los 5 ó 6 años de edad, y siempre realizando previamente vacunación antineumocócica. La esplenectomía no cura la enfermedad, pero sí disminuye la hemólisis y puede hacer desaparecer la anemia. Además, como en todas las anemias hemolíticas, es preciso administrar ácido fólico para prevenir las crisis megaloblásticas.

OTROS TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA MEMBRANA DEL HEMATÍE.

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

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

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

2. ENZIMOPATÍAS O TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL HEMATÍE.

El hematíe obtiene su energía mediante la glucólisis, no por el ciclo de Krebs, ya que carece de mitocondrias. Además, por este ciclo, se genera NADH, que evita la oxidación del hierro ferroso de la hemoglobina (el hierro férrico de la hemoglobina o metahemoglobina impide el transporte adecuado de oxígeno). Además, se produce 2-3 DPG, que es una sustancia que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con lo cual el hematíe cede adecuadamente el oxígeno a los tejidos. Mediante el ciclo denominado de las hexosomonofosfato, se consigue un mínimo de energía para el metabolismo del hematíe, pero su utilidad fundamental es la generación de NADPH, cuya finalidad es reducir el glutatión, el cual a su vez evita la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina (la oxidación de los grupos sulfhidrilo produce también metahemoglobina, que precipita en el interior del hematíe ocasionando los denominados cuerpos de Heinz, lo cual ocasiona hemólisis intra y extravascular por lesión de la membrana del hematíe).

A. TRASTORNOS DE LA VÍA HEXOSA-MONOFOSFATO.

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

Al igual que la esferocitosis hereditaria, su clínica es muy variable, desde casos asintomáticos o con hemólisis compensada hasta procesos hemolíticos neonatales severos. En situaciones especiales, se puede producir un incremento de la hemólisis (crisis hemolítica), que generalmente son secundarias a infecciones. Otros factores productores de crisis hemolíticas son las situaciones de acidosis, la fiebre, el favismo (ingestión o inhalación del polen de habas (MIR 94-95, 97), guisantes o alcachofas) o fármacos como los antipalúdicos, nitrofurantoina, ácido nalidíxico, sulfamidas, analgésicos o vitamina K.

En el diagnóstico, aparte de todas las alteraciones generales de los procesos hemolíticos, debe realizarse una dosificación enzimática en el hematíe, objetivándose carencia del enzima. Dicha dosificación no debe realizarse en sangre muy rica en reticulocitos (durante las crisis hemolíticas), ya que los reticulocitos son hematíes que presentan mayor cantidad de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

En el *tratamiento* es importante evitar las crisis y administrar ácido fólico. La esplenectomía no es curativa.

B. TRASTORNOS DE LA VÍA GLUCOLÍTICA.

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

C. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIDOS.

Conviene recordar dos trastornos. La deficiencia de pirimidin-5'-nucleotidasa, ya que la ausencia de este enzima evita la destrucción del ARN degenerado, lo que ocasiona una precipitación del mismo que da lugar a un punteado basófilo similar al del saturnismo. Otro proceso es el exceso de acción de un enzima denominado adenosindeaminasa, que ocasiona una disminución de la formación de ATP del hematíe.

3. DEFECTOS DE LA HEMOGLOBINA.

La hemoglobina normal está constituida por cuatro cadenas globina y cuatro núcleos de hem. En el hematíe adulto el 97% de la hemoglobina está constituida por la denominada hemoglobina A1 formada por dos cadenas alfa y dos cadenas beta (alfa 2 beta 2), un 2% está formada por la hemoglobina A2 (alfa 2 delta 2) y un 1% de hemoglobina F (alfa 2 gamma 2). Los genes de la cadena alfa se encuentran en el cromosoma 16 y del resto en el cromosoma 11.

Tabla 4. Hemoglobina en las talasemias α y β .

Talasemia	ALFA	BETA
	β_4 (H)	$\downarrow A_1$
	γ_4 (BART)	$\uparrow A_2$ y F (MIR 96-97F, 126)

Existen dos tipos de trastornos de la hemoglobina, uno de ellos motivado por defecto de síntesis de cadenas de globina (talasemias) y otro por formación de cadenas de globina anormales (hemoglobino-patías propiamente dichas).

A. DEFECTOS DE LA SÍNTESIS DE GLOBINA. TALASEMIAS.

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

En las talasemias, el defecto hemolítico es provocado por el exceso de cadena de globina que se sintetiza normalmente, que al no poder unirse a la cadena de globina que se sintetiza defectuosamente, precipita en el interior del hematíe, ocasionando lesión del mismo y una hemólisis, además de eritropoyesis ineficaz.

La herencia es autosómica recesiva (MIR 96-97, 36; MIR 94-95, 211).

Betatalasemias. Según la gravedad clínica y la forma genética, se reconocen dos tipos de betatalasemias.

a) Talasemia Mayor (Anemia de Cooley) o Talasemia Homocigota. La gran disminución de síntesis de cadena beta ocasiona un descenso importante de síntesis de hemoglobina A1, con un consiguiente aumento de la formación de hemoglobina A2 y hemoglobina F. La

grave anemia ocasiona un incremento de eritropoyetina, que a su vez da lugar a una enorme hiperplasia de médula ósea, originando malformaciones óseas en el niño, tales como pseudoquistes en manos y pies y deformidad de cráneo, como cráneo en cepillo, alteración de la neumatización de los senos y mala colocación dentaria.



Figura 10. Talasemia: cráneo en cepillo.

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

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

El *diagnóstico* debe sospecharse en un enfermo con hemólisis congénita severa, microcitosis e hipocromía. Se confirma mediante electroforesis de hemoglobina, que objetiva descenso de hemoglobina A1 e incremento de hemoglobina A2 y hemoglobina F.

Otro detalle a tener en cuenta es que las alteraciones clínicas de las betatalasemias no aparecen en el recién nacido sino hasta los 6-8 meses de vida. Es entonces cuando la hemoglobina F debe ser suplida por la hemoglobina A1 del adulto, pero el déficit de cadenas beta impide su sustitución.

El *tratamiento* de elección, siempre que sea posible, debe ser el trasplante de médula ósea, ya que se trata de una enfermedad genética.

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

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

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

b) Talasemia Minor o Rasgo Talasémico (Heterocigotos Simples). Estas personas no presentan prácticamente anemia ni sintomatología, y corresponden a la variante clínica más frecuente. Debe sospecharse un rasgo talasémico en un enfermo que presenta

microcitosis importante con un número normal o ligeramente incrementado de hematíes (los índices corpusculares, sobre todo el VCM, son el mejor método de screening en estas personas) (MIR 97-98F, 219; MIR 96-97, 32). Un rasgo diferencial con la ferropenia es que, en estos casos, la CHCM es normal, a diferencia de la ferropenia, en donde está disminuida. También se detecta un aumento ligero de hemoglobina A2 (MIR 01-02, 144; MIR 95-96F, 243).

Alfa Talasemias. Son formas clínicas mucho más raras en nuestro medio.

Su gravedad clínica también es variable, al igual que las beta-talasemias, variando desde formas congénitas graves hasta rasgos asintomáticos.

La disminución de síntesis de cadena alfa produce una formación de tetrameros de cadena gamma (hemoglobina Bart) y tetrameros de cadena beta (hemoglobina H).

B. DEFECTOS ESTRUCTURALES DE LA HEMOGLOBINA.

HEMOGLOBINOPATÍAS.

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

Hemoglobinopatía S, Anemia de Células Falciformes o Drepanocitosis. Consiste en una sustitución en la cadena beta de ácido glutámico en la posición 6 por una molécula de valina.

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



Figura 11. Drepanocitosis: infarto óseo.

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

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

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

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

Hay un subgrupo de hemoglobinopatías, que consisten en hemoglobinas con un exceso de afinidad por el oxígeno, lo que ocasiona una disminución de la cesión de oxígeno a los tejidos con la consiguiente hipoxia tisular crónica, que da lugar a un incremento de eritropoyetina y esto a su vez una poliglobulia secundaria. Curiosamente, estas hemoglobinopatías no se caracterizan por anemia sino por poliglobulia.

7.3. Anemias hemolíticas adquiridas.

1. HIPERESPLENISMO.

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

2. HEMÓLISIS QUÍMICA.

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

3. ALTERACIONES METABÓLICAS.

Hiperlipoproteinemias y hepatopatías que alteran los lípidos plasmáticos.

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

4. PARASITOSIS.

Malaria, babesiosis, bartonelosis.

5. TRAUMA ERITROCITARIO.

Existen varias formas clínicas.

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

Todas estas anemias por traumatismo eritrocitario se caracterizan por la presencia en la sangre de hematíes fragmentados o esquistocitos (MIR 95-96F, 248).

6. ANEMIAS INMUNOHEMOLÍTICAS.

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

Las inmunoglobulinas pueden ir dirigidas contra antígenos extraños, como ocurre en las reacciones posttransfusionales o la enfermedad hemolítica del recién nacido, o bien ser autoanticuerpos que reaccionan con antígenos eritrocitarios propios, como consecuencia de la acción directa de agentes externos que modifican los antígenos

del hematíe, por reacciones cruzadas con similitud antigénica con agentes externos o bien por disfunción inmunológica.

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

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

La prueba típica de laboratorio para el diagnóstico de la anemia inmunohemolítica es la prueba de Coombs (MIR 03-04, 68). Dicha prueba puede detectar inmunoglobulinas o complemento sobre la membrana del hematíe (Coombs directo), o bien detectar anticuerpos en el plasma (Coombs indirecto).

TIPOS DE ANEMIAS INMUNOHEMOLÍTICAS.

1) **Anemia Inmunohemolítica por anticuerpos calientes.** Constituyen del 70 al 75% del total de las inmunohemólisis, y son más frecuentes en mujeres.

Habitualmente son secundarias a otros procesos o enfermedades, tales como infecciones, procesos linfoproliferativos (fundamentalmente leucemia linfática crónica B), colagenosis (sobre todo lupus eritematoso diseminado) o fármacos (las anemias por fármacos se estudiarán posteriormente).

Los enfermos pueden presentar una *clínica* de hemólisis crónica o en forma de crisis hemolíticas, ocasionalmente con trombopenia autoinmune asociada (síndrome de Evans).

El mecanismo de la hemólisis es por IgG habitualmente, por lo que la mayoría de la hemólisis ocurre, conforme antes se ha explicado, en el bazo. Dicha IgG suele reaccionar con antígenos del sistema Rh.

El *tratamiento* debe ser el de la enfermedad de base, asociado a esteroides. Si no existe respuesta al tratamiento esteroideo, debe realizarse esplenectomía. Como tercer paso, utilizaríamos fármacos inmunosupresores como la azatioprina o ciclofosfamida. En el caso de que la hemólisis sea severa y sea preciso administrar transfusiones, hay que tener en cuenta que dichas transfusiones serán menos rentables como consecuencia de la acción de los anticuerpos.

2) **Anemia Inmunohemolítica por anticuerpos fríos.** Se trata de anticuerpos que se fijan al hematíe a bajas temperaturas y ocasionan hemólisis clínica a temperaturas inferiores a las fisiológicas.

Constituyen aproximadamente el 20% de las anemias inmunohemolíticas y presentan dos cuadros clínicos diferentes.

Enfermedad de las aglutininas frías.

Casi siempre está mediada por IgM, con lo cual habitualmente se activa complemento, y por tanto, la hemólisis es predominantemente intravascular.

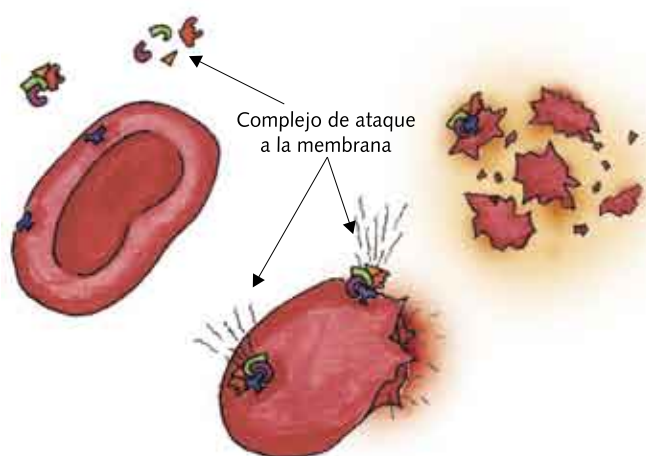
Existe una proporción importante de casos que no están asociados a otros procesos (enfermedad de las crioaglutininas idiopática, frecuentemente en personas de edad avanzada y ocasionalmente con IgM de tipo monoclonal). Como otros procesos asociados podemos encontrar infecciones (mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, *Mycoplasma*, sífilis, endocarditis), síndromes linfoproliferativos o sarcoma de Kaposi.

La inmunoglobulina M de las crioaglutininas está dirigida habitualmente a antígenos de la membrana del hematíe, denominados I-i.

Además de la hemólisis intravascular, existe una proporción de hemólisis extravascular que ocurre preferentemente en el hígado, ya que los macrófagos hepáticos presentan en su membrana receptores para la fracción constante de la inmunoglobulina M.

Además de la clínica hemolítica, los enfermos con enfermedad de crioaglutininas presentan acrocianosis en invierno.

Anemia inmunohemolítica por complemento



Anemia inmunohemolítica en macrófago esplénico

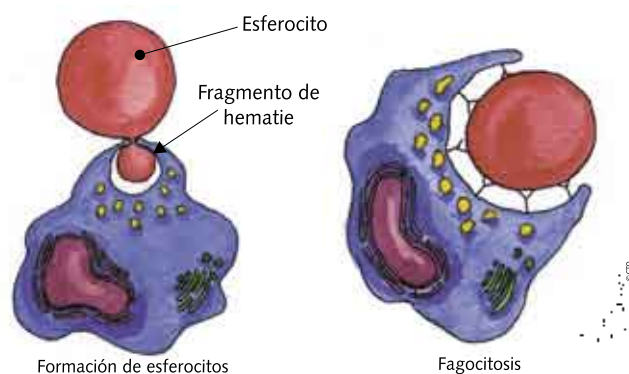


Figura 12. Mecanismos de anemia hemolítica.

Para su *tratamiento*, lo fundamental es evitar el frío, ya que es entonces cuando se produce la hemólisis. A diferencia de la enfermedad por anticuerpos calientes, no son útiles los esteroides ni la esplenectomía. En ocasiones, es útil el tratamiento con clorambucil u otros quimioterápicos, fundamentalmente en la forma idiopática.

Si es imprescindible la realización de transfusiones, estas deben realizarse con hematíes lavados (con menor cantidad de antígenos) y transfundirse a temperatura fisiológica (para evitar la unión del anticuerpo a la membrana del hematíe).

Hemoglobinuria paroxística a frigore (enfermedad de Donath-Landsteiner).

Es una enfermedad muy infrecuente, que se veía asociada a la sífilis terciaria (MIR 97-98, 92) y a algunos virus.

Se caracteriza por ser un anticuerpo frío, pero de tipo IgG, que activa complemento (hemólisis intravascular, y por tanto, hemoglobinuria), con especificidad contra antígeno P del hematíe.

Respecto al tratamiento, debe evitarse el frío, y en algunos casos existe respuesta a esteroides o ciclofosfamida.

Tabla 5. Anemias inmunohemolíticas adquiridas.	
Ac calientes	Ac fríos
IgG anti-Rh	1) CRIOAGLUTININAS
Extravascular	IgM + C anti I/i
	Intravascular
	2) CRIOHEMOGLOBINURIA PAROXISTICA
	IgG + C anti-P
	Intravascular

3) **Anemias Inmunohemolíticas por fármacos.** Constituyen entre el 10 y el 20% de los casos de anemias hemolíticas inmunes. Existen tres mecanismos de hemólisis:

- a) *Unión de la droga a la membrana del hematíe o hemólisis tipo hapteno.* El prototipo es la penicilina, que se fija a la membrana del hematíe, dando lugar a anticuerpos antipenicilina que reaccionan contra la membrana del hematíe. Son de tipo IgG y no activan complemento. La hemólisis, por tanto, tiene lugar preferentemente en el bazo y la prueba de Coombs es positiva para IgG, pero no para complemento. Habitualmente, como único tratamiento se requiere la suspensión de la penicilina; ocasionalmente deben asociarse esteroides.
- b) *Mecanismo del espectador inocente o hemólisis por inmunocomplejos.* Es el mecanismo habitual de la mayoría de los medicamentos (sulfamidas, fenotiacinas, quinidina...). Los anticuerpos reaccionan con la droga unida a proteínas plasmáticas constituyendo inmunocomplejos (de tipo IgG o IgM). Se produce activación del complemento, el cual se fija a la membrana del hematíe, ocasionando su hemólisis. Por tanto se trata de una hemólisis intravascular, que se caracteriza porque la prueba de Coombs es positiva sólo a complemento, ya que sobre la membrana del hematíe no existe inmunoglobulina (la inmunoglobulina está circulando en el plasma unida al medicamento). Respecto al tratamiento, suele precisarse únicamente la suspensión del fármaco.
- c) *Formación de autoanticuerpos.* El prototipo es la alfametildopa. Se trata en esta ocasión de verdaderos autoanticuerpos, es decir, inmunoglobulinas que reaccionan contra antígenos de la membrana del hematíe, y no contra el fármaco directamente. Suelen ser de tipo IgG y no activan complemento, por lo que la hemólisis ocurre fundamentalmente en el bazo. Tras la suspensión de la alfametildopa desaparece la hemólisis en un tiempo de una a tres semanas.

7.4. Hemoglobinuria paroxística nocturna o Enfermedad de Marchiafava-Micheli.

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

Las células derivadas de esta célula madre anormal tienen como característica un exceso de sensibilidad al complemento (MIR 00-01, 113). Dado que se afectan las tres series hematológicas, es frecuente la presencia de pancitopenia. Las células hematológicas son sensibles al complemento porque carecen de la presencia de sustancias que inhiben la acción del complemento sobre la membrana del hematíe (CD 55 y CD 59) (MIR 03-04 63). Al faltar dicha sustancia, pequeñas activaciones del complemento, aun fisiológicas, pueden ocasionar destrucción de la membrana, no sólo de los hematíes, sino también de los leucocitos y las plaquetas. Dado que se trata de una hemólisis mediada por el complemento, si esta hemólisis es severa se acompaña de hemoglobinuria. El nombre de nocturna procede de que la crisis suele tener preferencia nocturna, ya que por la noche existe una tendencia a la acidosis que facilita la activación del complemento.

La enfermedad puede asociarse con otros trastornos de la célula madre de la médula ósea, tales como la aplasia y la leucemia aguda.

CLÍNICA DE LA HPN.

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

DIAGNÓSTICO.

Se trata de demostrar el incremento de susceptibilidad de las células hematológicas al complemento, lo cual se pone de manifiesto mediante la denominada prueba de la hemólisis ácida o prueba de Ham (MIR 98-99, 119), que es una prueba que produce activación del complemento. Otra prueba útil es el denominado test de la sacarosa, que es más sensible, aunque menos específico (también es positivo en otros trastornos como los síndromes mieloproliferativos). La citometría de flujo demuestra la ausencia de proteínas CD 55 y CD 59.

Debe sospecharse HPN en enfermos con hemólisis de causa poco clara, procesos que cursan con pancitopenia, o trombosis de repetición.

Como otras características, hay que recordar que los neutrófilos tienen un bajo nivel de fosfatasa alcalina (situación que también se verá en la leucemia mieloide crónica), y los hematíes una deficiencia de acetil colinesterasa.

TRATAMIENTO.

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

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS.

Serían la hemoterapia en las crisis hemolíticas. Ocasionalmente hay respuesta con esteroides o andrógenos. El tratamiento de las trombosis se realiza fundamentalmente con anticoagulantes orales (la heparina, por ser una sustancia muy ácida, puede facilitar la activación del complemento).

En ocasiones, la hemoglobinuria crónica ocasiona deficiencia de hierro, que debe tratarse con hierro oral. Hay que saber que dicho tratamiento puede facilitar una crisis hemolítica, ya que al aumentar la formación de células sanguíneas aumenta también la hemólisis.

TEMA 8. SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.

8.1. Definición.

Los síndromes mielodisplásicos son panmielopatías, por probable mutación de la célula germinal pluripotencial mieloide, que ocasiona una expansión clonal con eritropoyesis ineficaz (MIR 97-98F, 225), dando lugar a citopenias en sangre periférica, con gran frecuencia pancitopenia.

Una característica fundamental de los síndromes mielodisplásicos, conforme indica su nombre, es la anomalía morfológica de los precursores de la médula ósea (displasia medular). Otras denominaciones antiguas de estos síndromes son el de anemias refractarias (por su escasa respuesta a los tratamientos), y el de síndromes preleucémicos (por la elevada frecuencia de transformación hacia leucemia aguda; de hecho, existe una incidencia de 1.000 a 10.000 veces superior de leucemias agudas a la población normal).

Se trata de procesos que son más frecuentes en edades avanzadas.

8.2. Etiología.

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

En un 10% de los casos existen factores asociados a la mielodisplasia, por ejemplo citostáticos, radiaciones o tóxicos como el benzol (síndromes mielodisplásicos secundarios cuyo pronóstico es peor).

En la anemia refractaria sideroblástica se producen trastornos en la biosíntesis del hem y las porfirinas, lo que ocasiona un incremento en la captación celular de hierro y da lugar a precursores eritroides anormales en médula ósea, como son los sideroblastos en anillo, que se pueden observar con la tinción de Perls (MIR 00-01F, 115).

8.3. Clínica (MIR 01-02, 113).

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

En fases avanzadas, además de la anemia existen infecciones derivadas de la leucopenia y trastornos de la hemostasia por la trombopenia.

Puede haber también sintomatología relacionada con acúmulo excesivo de hierro (hemosiderosis), en aquellos trastornos en los que existe alteración en la síntesis del hem (queda un exceso relativo de hierro en el organismo, al no poder unirse al hem).

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

8.4. Diagnóstico.

Debe sospecharse síndrome mielodisplásico en aquellos casos de anemias que no responden al tratamiento.

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

En la sangre periférica, como datos característicos, nos encontramos (MIR 98-99, 118):

- Respecto a la serie roja, anemia normocítica o macrocítica, con reticulocitos disminuidos, o al menos, no elevados (MIR 99-00, 28), junto con alteraciones funcionales de dichos eritrocitos (trastornos enzimáticos del tipo de deficiencia de acetil colinesterasa, que también se veían en la hemoglobinuria paroxística nocturna).
- Respecto a la serie blanca, nos encontramos con leucopenia, alteraciones en la morfología de los leucocitos (leucocitos hipogranulares o anomalía de pseudopelger, déficits enzimáticos como deficiencia de fosfatasa alcalina leucocitaria y otras). Ocasionalmente nos encontramos leucocitosis, como ocurre en la leucemia mielomonocítica crónica.
- En la serie plaquetaria habitualmente hay trombopenia (MIR 03-04; 72) con anomalías morfológicas y funcionales de las mismas (micromegacariocitos) (MIR 98-99F, 131). Existe una variante de síndrome mielodisplásico, asociado a un trastorno citogenético que es la delección parcial del brazo largo del cromosoma 5 (síndrome 5q-), en donde existe habitualmente trombocitosis y tiene buen pronóstico.

MÉDULA ÓSEA.

Nos podemos encontrar una médula normocelular, hiper celular o hipocelular (relación con las aplasias).

Hasta en el 50% de los casos aparecen alteraciones citogenéticas en la médula ósea, lo que confiere un mal pronóstico a la enfermedad.

8.5. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos.

Existe una gran variedad de entidades, recogidas en una clasificación denominada FAB y otra que es la de la OMS.

- 1) **Anemia refractaria simple.** Se trata de una alteración en la biosíntesis del hem, que afecta casi exclusivamente a la serie roja.
- 2) **Anemia refractaria con sideroblastos en anillo.** Esta enfermedad se considera cuando existe más de un 15% de precursores de la serie roja con hierro de depósito en forma anular alrededor del núcleo (sideroblasto en anillo). Se trata del síndrome mielodisplásico más benigno, y que afecta escasamente a otras series hematológicas.
- 3) **Anemia refractaria con exceso de blastos.** Existe en la médula ósea un porcentaje de blastos entre el 5 y el 20% de la celularidad (lo normal es que sea inferior al 5%).

- 4) **Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación.** El porcentaje de blastos medulares oscila entre el 20 y el 30% (por encima del 30% se define la leucemia aguda en los criterios de la FAB).
- 5) **Leucemia mielomonocítica crónica.** Así denominada por existir una proliferación de la serie mieloide y monocitoide.

En la clasificación de la OMS desaparece AREBt (por criterio diagnóstico de la OMS para leucemia aguda $\geq 20\%$ de blastos en médula ósea) y la LMMC, que se considera una mieloplatía clonal mixta (SMD/SMPC) y aparecen nuevas entidades como la citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM) y el síndrome 5q-.

8.6. Pronóstico.

Las variedades de la anemia refractaria simple y la anemia refractaria con sideroblastos en anillo tienen un pronóstico de vida media entre 30 y 60 meses. La anemia refractaria con exceso de blastos de 12 a 15 meses, la leucemia mielomonocítica crónica inferior a un año y la anemia refractaria con exceso de blastos en transformación presenta el peor pronóstico, con una vida media de escasos meses (MIR 99-00, 27). Hay que tener en cuenta, además, que las leucemias agudas que proceden de síndromes hematológicos tales como los síndromes mielodisplásicos u otras enfermedades tienen un peor pronóstico que las leucemias que surgen "de novo". El Índice Pronóstico Internacional utiliza el número de citopenias sanguíneas, el porcentaje medular de blastos y el cariotipo como valoración.

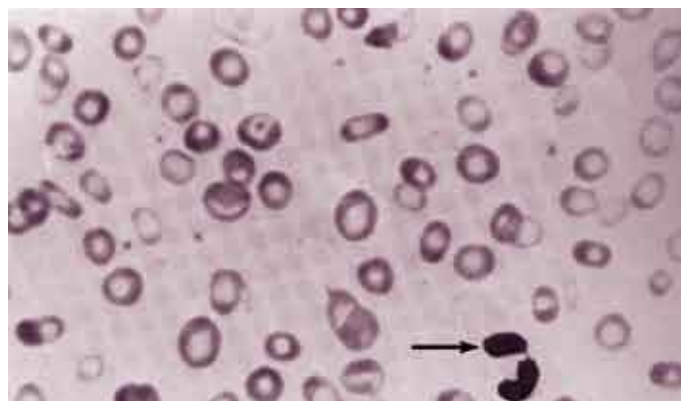


Figura 13. Neutrófilo hiposegmentado: anomalía pseudo-Pelger.

8.7. Tratamiento.

No existe ningún tratamiento definitivo para esta enfermedad que no sea el trasplante de precursores hematopoyéticos. Como habitualmente se trata de personas ancianas, el trasplante de médula no está indicado en esta situación.

Tabla 6. Tipos de síndromes mielodisplásicos.

		Blastos S.P. (%)	Blastos M.O. (%)	Sideroblastos en anillo (%)	Displasias	Monocitos S.P.	
FAB	AR	<1	<5	<15	SÍ	-	
	ARS	<1	<5	≥ 15	SÍ	-	
	AREB	<5	5-20	Indiferente	SÍ	-	
	AREBt	≥ 5	21-30	Indiferente	SÍ	-	
	LMMC	<5	0-20	Indiferente	SÍ	$\geq 1 \times 10^9/L$	
OMS	AR	<1	<5	<15	Sólo eritroide	-	
	ARS	<1	<5	≥ 15	Sólo eritroide	-	
	CRDM	<1	<5	Indiferente	Al menos 2 series	-	
	AREB	Tipo I	<5	5-9	Indiferente	Indiferente	-
		Tipo II	5-19	10-19	Indiferente	Indiferente	-
	Síndrome 5q-	<5	<5	Indiferente	Indiferente	-	
Síndrome inclasificable	-	-	-	-	-		

Otros tratamientos alternativos serían:

- Transfusiones asociadas a desferroxamina, para evitar el exceso de hierro (hematíes y plaquetas).
- En algunos casos excepcionales existe respuesta a la vitamina B6 (anemias denominadas sensibles a la piridoxina).
- También excepcionalmente existe respuesta a andrógenos o esteroides, ciclosporina o GAT en variantes hipoplásicas.
- Factores estimulantes de crecimiento de colonias granulocíticas y granulomonocitarias y eritropoyetina, útiles en algunos casos.
- Tratamientos de maduración celular, como ácido retinoico o vitamina D3.
- Quimioterapia con arabinósido de citosina en dosis bajas.
- Quimioterapia tipo leucemia aguda mieloblástica.

TEMA 9. POLIGLOBULIAS.

El término poliglobulia se refiere a un incremento de masa eritrocitaria, que habitualmente en clínica se reconoce por el incremento del hematocrito. Un hematocrito por encima del 55% en mujeres y 60% en varones implica casi siempre un aumento de la masa eritrocitaria.

9.1. Etiopatogenia.

1. ERITROCITOSIS RELATIVA O FALSA ERITROCITOSIS (ESPÚREA). Como su nombre indica, no se trata de un incremento real de la masa eritrocitaria, sino de un aumento de la concentración de los hematíes como consecuencia de la disminución del volumen del plasma. Esta situación se suele ver en el seno de la hipertensión arterial, ya que el aumento de presión hidrostática intravascular ocasiona una salida de plasma al espacio intersticial. Esta situación se agrava en aquellos enfermos con hipertensión que se trata con diuréticos. A esta enfermedad se le ha denominado también poliglobulia de estrés o síndrome de Gaisbock.

2. ERITROCITOSIS ABSOLUTA.

Se trata realmente de un aumento de la masa de hematíes, que puede ser producida por un incremento de eritropoyetina (eritrocitosis secundaria), o bien ser independiente de la eritropoyetina (eritrocitosis primaria o policitemia).

- Eritrocitosis primaria: se trata de un trastorno mieloproliferativo no dependiente de la eritropoyetina (MIR 98-99, 121), denominada policitemia vera, que estudiaremos con los denominados síndromes mieloproliferativos crónicos.
- Eritrocitosis o poliglobulia secundaria a un incremento de eritropoyetina. Este aumento de eritropoyetina puede ser de dos tipos:
 - Fisiológico. Como ocurre en situaciones de hipoxemia arterial (saturación de oxihemoglobina inferior al 92%) tales como la altura, enfermedades cardiovasculares o pulmonares, el tabaco (el tabaco produce un aumento de la concentración de carboxihemoglobina (MIR 99-00, 22), que no es útil para el transporte de oxígeno, lo que ocasiona un aumento de la formación de eritropoyetina), o hemoglobinopatías con exceso de afinidad de hemoglobina por el oxígeno, lo que ocasiona a su vez también hipoxia tisular y aumento secundario de la eritropoyetina.
 - Eritrocitosis secundaria por aumento inapropiado de eritropoyetina:
 - Neoplasias. La más frecuente es el hipernefroma o carcinoma de célula renal (MIR 03-04, 256), seguido por el hemangioblastoma cerebeloso y el hepatocarcinoma. Mioma uterino, carcinoma de ovario, feocromocitoma, carcinoma adrenal o prostático son otras neoplasias.
 - Enfermedades renales. Poliquistosis, hidronefrosis, rechazo de trasplante renal, estenosis de arteria renal.
 - Andrógenos (MIR 02-03, 68).

9.2. Diagnóstico.

El diagnóstico diferencial debe ser entre las poliglobulias secundarias y la poliglobulia primaria o policitemia vera. En las formas secundarias habitualmente sólo existe un incremento de la serie roja, mientras en la policitemia vera existe un incremento de tres series.

9.3. Tratamiento.

El tratamiento de la policitemia vera se estudiará en el tema de los síndromes mieloproliferativos crónicos.

En el tratamiento de las poliglobulias secundarias lo fundamental son las sangrías cuando el hematocrito se encuentra por encima del 55% en las mujeres o 60% en los varones. Las sangrías son necesarias para disminuir la hiperviscosidad sérica motivada por el aumento de células rojas, lo que ocasiona trastornos circulatorios.

TEMA 10. SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS.

Se denominan así panmielopatías clonales, en las que la mutación de la célula germinal pluripotencial tiene como característica la proliferación excesiva, dando lugar a un incremento de las series hematopoyéticas, tanto en sangre periférica como en la médula ósea, pero habitualmente con el predominio de una de ellas sobre las otras.

Tabla 7. Síndromes mieloproliferativos crónicos.

	PV	MF	TE	LMC
Hematíes	↑↑	↓	N	No ↓
Leucocitos	↑	↑ o ↓	N	↑↑↑
Plaquetas	↑	↑ o ↓	↑↑↑	↑ o ↓
Fosfatasa alcalina leucocitaria	↑↑	↑ o N	↑ o N	↓
Fibrosis M.O.	±	+++	±	±
Esplenomegalia	+	+++	+	+++
Cromosoma Ph.	-	-	-	+

Básicamente se reconocen cuatro síndromes mieloproliferativos crónicos.

- 1) Policitemia vera. Es un síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie roja.
- 2) Leucemia mieloide o granulocítica crónica. Síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie blanca.
- 3) Trombocitemia esencial. Síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie megacariocítica-plaquetaria.
- 4) Mielofibrosis con metaplasia mieloide o mielofibrosis agnógénica. Síndrome mieloproliferativo crónico con predominio de proceso formador de tejido fibroso.

Debe tenerse en cuenta que todos estos procesos, que son procesos proliferativos y clonales, son auténticas neoplasias de la médula ósea.

10.1. Policitemia vera.

Aunque tradicionalmente se ha considerado autónoma de la secreción de eritropoyetina, realmente se trata de un exceso de sensibilidad de los precursores de la médula ósea a mínimas cantidades de eritropoyetina. En cualquier caso, la diferencia fundamental con el resto de situaciones en las que se incrementan los glóbulos rojos (poliglobulia secundaria) es que en estas últimas entidades existe un exceso sanguíneo de eritropoyetina (MIR 99-00, 23).

La policitemia vera es un proceso bifásico en el que en la primera fase existe una mieloproliferación, a expensas fundamentalmente de serie roja, y en la segunda fase existe una formación de tejido fibroso en la médula (esta fase final recuerda a la mielofibrosis con metaplasia mieloide).

Se trata de un trastorno que aparece habitualmente en varones de edad media y de causa desconocida.

CLÍNICA.

1) Fase proliferativa o de plétora eritrocitaria. Se caracteriza por signos y síntomas tales como la rubicundez cutánea o mucosa, cefaleas, acúfenos, mareos, parestesias, trastornos neurológicos derivados de la dificultad de la circulación sanguínea en el cerebro, hiperviscosidad, trombosis, hemorragias (por alteración de la fun-

ción plaquetaria por hiperviscosidad), síntomas de hipermetabolismo tales como la disminución de peso y la sudoración nocturna, hipersensibilidad ósea, prurito (por incremento de la secreción de histamina al incrementarse la cantidad de basófilos) e hipertensión arterial por el aumento de la viscosidad de la sangre.

Como características propias de todos los síndromes mieloproliferativos, la policitemia vera suele cursar con esplenomegalia en el 75% de los casos y hepatomegalia, hasta en la tercera parte.

Como anomalías de laboratorio, encontraremos:

- Incremento del número de hematíes, disminución del volumen corpuscular medio (por disminución del hierro en cada hematíe).
- Respecto a la serie blanca, existe un incremento de leucocitos, fundamentalmente neutrófilos, que, a diferencia de la leucemia mieloide crónica, presentan un aumento de la fosfatasa alcalina leucocitaria.
- Existe una disminución de la eritropoyetina sérica y un aumento de la vitamina B₁₂ sérica (por el aumento de las transcobalaminas I y III derivadas de los neutrófilos).
- Hay también trombocitosis con alteración del funcionamiento plaquetario.
- En la médula ósea nos encontraremos una hiperplasia de las tres series, predominantemente de la serie roja.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE POLICITEMIA VERA (MIR 97-98, 93; MIR 96-97F, 124).

Existen unos criterios mayores (reconocidos con la letra A), y unos criterios menores (reconocidos con la letra B).

- A₁ Aumento de la masa eritrocitaria (más del 25% del valor normal calculado) (MIR 95-96, 89):
- A₂ Ausencia de causa de poliglobulina secundaria (MIR 95-96F, 249).
- A₃ Esplenomegalia palpable (MIR 97-98, 89).
- A₄ Marcador de clonalidad (cariotipo medular anómalo).
- B₁ Trombocitosis superior a 400.000 por mm³.
- B₂ Leucocitosis neutrofilica superior a 10.000 por mm³.
- B₃ Esplenomegalia demostrada por ecografía o gammagrafía.
- B₄ Crecimiento de BFU-E característico o disminución de Epo sérica.

Se hace el diagnóstico cuando se cumplen A₁ + A₂ + A₃ o A₄ o los dos primeros A y dos parámetros B.

2) Fase de metamorfosis. Se produce una disminución progresiva de proliferación clonal, lo que se traduce en una disminución progresiva del hematocrito, hasta incluso ocasionarse anemia, y una tendencia progresiva a la fibrosis medular. A esta fase se la conoce también con el nombre de policitemia vera gastada. La transformación puede ocurrir de varios meses a varios años después del diagnóstico de policitemia vera.

Excepcionalmente existe una transformación hacia leucemia aguda (entre el 2 y el 4% de los casos no tratados desarrollan leucemia aguda mieloblástica), muy excepcionalmente, leucemia aguda linfoblástica. Con tratamiento citostático, la incidencia de leucemias agudas puede incrementarse.

PRONÓSTICO.

Sin tratamiento, la vida media de la policitemia vera es de un año y medio; con tratamiento, puede llegar a vivirse hasta 10 años. Como todos los procesos de la célula germinal pluripotencial, se trata de enfermedades incurables, a menos que se realice un trasplante de médula ósea.

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

TRATAMIENTO.

En casos en los que existe poco incremento de la masa de hematíes y escasos síntomas pueden bastar las sangrías, para intentar mantener un hematocrito alrededor del 45% (MIR 96-97, 38).

Cuando hay gran sintomatología, riesgo de trombosis (edad superior a 60 años, antecedentes trombóticos o hemorrágicos) o gran necesidad de flebotomías hay que realizar tratamiento quimioterápico. Aunque se han utilizado diferentes fármacos citostáticos, tales como el fósforo 32, alquilantes como el busulfán o clorambucil, el

tratamiento de elección actual entre los citostáticos es la hidroxiurea, por ser menos leucemógena. Otros fármacos son el interferón, preferible en pacientes menores de 50 años y mujeres en edad fértil, la anagrelida y la medicación antitrombótica.

I0.2. Mielofibrosis con metaplasia mieloide o mielofibrosis agnogenica.

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

Esta enfermedad se encuadra dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos, ya que el evento inicial en la enfermedad consiste en una proliferación de megacariocitos en la médula ósea, con su muerte intramedular y liberación local de varios factores estimuladores de los fibroblastos, y por tanto de la formación de tejido fibroso (tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas). Por otra parte, la liberación de otras sustancias (tales como el factor plaquetario 4), impide la degradación del tejido conjuntivo, con la consiguiente fibrosis medular.

Cuando la fibrosis medular es extensa, se produce la emigración de las células germinales pluripotenciales de la médula ósea, que ya no pueden vivir dentro de la médula y se dirigen a otros órganos que albergaron tejido hematopoyético en el desarrollo ontogénico, tales como el hígado y el bazo, donde se establecen formando colonias hemopoyéticas.

Se trata del síndrome mieloproliferativo crónico más infrecuente de todos, y como el resto de procesos, suele tener una causa idiopática y aparecer en personas de edad media. En raras ocasiones tiene una transformación leucémica.

CLÍNICA.

La enfermedad cursa con síntomas progresivos de anemia e hipermetabolismo, visceromegalias progresivas (esplenomegalia casi siempre (MIR 02-03, 257), y hepatomegalia hasta en el 50% de los casos), lesiones óseas osteocondensantes por la fibrosis medular hasta en el 25 a 50% de los casos.

Como consecuencia de la hepatomegalia se suele producir hipertensión portal, lo que ocasiona a su vez mayor esplenomegalia e hiperesplenismo.

DIAGNÓSTICO.

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

El diagnóstico se confirma mediante el estudio de la **médula ósea**, que presenta un aspirado seco, en virtud de la fibrosis medular y una biopsia que pone de manifiesto la fibrosis tanto reticulínica como colagénica.

Hasta en la mitad de los enfermos existen alteraciones citogénicas, fundamentalmente de cromosomas 7, 8 y 9.



Figura 14. Metaplasia mieloide con mielofibrosis: biopsia de médula ósea.

TRATAMIENTO.

No existe ningún tratamiento útil, excepto el trasplante de médula ósea en personas jóvenes.

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

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS MIELOFIBROSIS.

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

10.3. Trombocitosis o trombocitemia esencial.

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

Existen unos criterios diagnósticos de trombocitemia esencial, ideados por el grupo de estudio de la policitemia vera:

- 1) Trombocitosis superior a 600.000 plaquetas por milímetro cúbico (MIR 99-00F, 124).
- 2) Masa normal de células rojas o disminuida.
- 3) Presencia de hierro en médula ósea (recordar que la ferropenia es causa de trombocitosis secundaria).
- 4) Ausencia o escasez de mielofibrosis colágena.
- 5) Ausencia de cromosoma Philadelphia o reordenamiento BCR/ABL.
- 6) Ausencia de evidencia morfológica o citogenética de síndrome mielodisplásico.
- 7) Ausencia de causa conocida de trombocitosis reactiva.

CLÍNICA.

Se manifiesta fundamentalmente por fenómenos hemorrágicos y/o trombóticos (la manifestación más frecuente de oclusión microvascular es un dolor como de quemazón en manos, pies y dedos, denominado eritromelalgia).

Puede presentarse esplenomegalia, pero esta es menos frecuente que en otros síndromes mieloproliferativos crónicos, como consecuencia de infartos esplénicos de repetición por la trombocitosis.

Excepcionalmente evoluciona hacia leucemia aguda.

TRATAMIENTO.

El definitivo sería el trasplante de médula ósea, rara vez empleado. En personas asintomáticas, sin factores de riesgo vascular y menores de 60 años no se aconseja tratamiento, con excepción de antiagregantes plaquetarios. Si hay historia de trombosis previa, clínica trombótica o hemorrágica, plaquetas superiores a $1500 \times 10^9/L$ o edad superior a 60 años, debe añadirse terapia citorreductora con hidroxiurea o mejor interferón o anagrelide en pacientes jóvenes.

10.4. Leucemia mieloide crónica.

Se trata de un síndrome mieloproliferativo crónico, en el que predomina la proliferación de la serie mieloide.

Como otros síndromes mieloproliferativos, aparece en personas de edad media y sin causa aparente conocida.

PATOGENIA.

La leucemia mieloide crónica está claramente relacionada con un marcador citogenético, el cromosoma Philadelphia (MIR 03-04, 67), que aparece hasta en el 95% de los casos. Dicho cromosoma Philadelphia consiste en una translocación del material genético entre los cromosomas 9 y 22. Dicha translocación cromosómica da lugar a la unión del oncogén *abl* del cromosoma 9 con el oncogén *bcr* del

cromosoma 22, originando un híbrido anormal *bcr/abl*, que es el causante de la enfermedad (MIR 02-03, 73).

Este cromosoma Philadelphia aparece no solamente en las células precursoras de la serie blanca, sino también en precursores eritroides y megacariocitos y hasta en el 20% de los casos en linfocitos, fundamentalmente de la serie B (MIR 98-99F, 127).

Durante la fase acelerada o blástica (que se tratará posteriormente) se conserva el cromosoma Philadelphia, pero aparecen otros trastornos cromosómicos con frecuencia.

CLÍNICA.

Como otros síndromes mieloproliferativos crónicos, se caracteriza por un síndrome hipermetabólico acompañado de hepatoesplenomegalia y un síndrome anémico progresivo.

DIAGNÓSTICO.

Sangre periférica. Nos encontramos con incremento de los glóbulos blancos en todas sus manifestaciones (neutrófilos predominantemente, pero también eosinófilos, basófilos, algunos blastos e incluso monocitos) (MIR 95-96, 87).

Respecto a la serie roja, suele existir una anemia normocítica normocrómica con un número no elevado de reticulocitos.

La serie plaquetaria puede presentar desde trombopenia hasta trombocitosis.

Es característica la disminución de algunos enzimas de los neutrófilos, tales como la fosfatasa alcalina leucocitaria y la mieloperoxidasa o lactoferrina.

Médula ósea. Característicamente es hipercelular, con un incremento de la relación mieloide/eritroide.

FASE DE TRANSFORMACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Se trata de una progresión de la enfermedad, con un aumento progresivo de la proliferación de serie blanca, acompañada de desdiferenciación, o aparición de células inmaduras en sangre periférica. Todo ello se acompaña de una anemia progresiva y un incremento llamativo de la hepatoesplenomegalia, al mismo tiempo que infiltración de órganos por las células leucémicas. Cuando se aumenta el porcentaje de células blásticas, tanto en la médula ósea como en la sangre periférica, se denomina a esta manifestación fase acelerada, que quiere decir que la leucemia mieloide crónica se está aproximando hacia la fase blástica o fase de leucemia aguda, definida cuando el porcentaje de blastos en médula ósea es superior al 20% (mayor o igual a 15% en sangre periférica).

Durante la fase de transformación, que ocurre en el 80% de los enfermos, predomina la leucemia aguda de tipo no linfocítico o mieloblástica. En un 25% de los casos esta transformación puede ser en leucemia aguda linfoblástica. Presenta peor pronóstico que las leucemias agudas *de novo*.

Aunque la fase blástica o transformación en leucemia aguda ocurre casi siempre en la médula ósea, excepcionalmente pueden malignizarse las células leucémicas localizadas en otros órganos, originándose tumores que reciben el nombre de sarcomas granulocíticos o cloromas.

TRATAMIENTO.

Solamente es curativo el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, que presenta mejores resultados en los dos primeros años de enfermedad (MIR 02-03, 74).

El trasplante se reserva como primera opción terapéutica para pacientes menores de 40 años y como tratamiento de rescate para pacientes que no responden a Imatinib, que sería el tratamiento inicial de elección en enfermos de más de 40 años (MIR 04-05, 116).

El mesilato de Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosinocinasa que produce un elevado porcentaje de respuestas hematológicas y citogenéticas.

El tratamiento de la fase blástica es habitualmente insatisfactorio, dado el mal pronóstico de la leucemia aguda.

Esta fase blástica tiene peor pronóstico si es de tipo mieloblástico, mientras que si es de tipo linfoblástico el pronóstico no es tan malo.

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Son factores de peor pronóstico la edad avanzada, un recuento muy elevado de células blancas en sangre periférica, anemia seve-

ra, esplenomegalia gigante, alto porcentaje de blastos en médula y sangre, trombocitosis severa y aparición de nuevas alteraciones citogenéticas.

TEMA 11. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.

Es una neoplasia monoclonal (MIR 98-99F, 125) de linfocitos, habitualmente B, inmunológicamente defectuosos. Se le considera una forma de linfoma no hodgkiniano de baja agresividad, con participación medular y de sangre periférica (de ahí el término leucemia).

Su etiología es desconocida y constituye el 25% de las leucemias, siendo la forma más frecuente de leucemia crónica en los países occidentales y la forma más frecuente de leucemia en ancianos. Habitualmente se manifiesta en personas de edades entre 50 y 70 años y se presenta como una leucocitosis con linfocitosis absoluta de pequeño tamaño y morfología normal.

En más del 95% de los casos, los linfocitos de la leucemia linfática crónica son de origen B, si bien presentan una menor concentración de inmunoglobulinas de superficie de lo normal, tienen escasa respuesta a mitógenos y casi nunca secretan inmunoglobulina a la sangre. Por dichas razones, a pesar de que el enfermo presenta una gran cantidad de linfocitos B, clínicamente se caracteriza por inmunodeficiencia humoral.

Una característica citológica de las células de la leucemia linfática crónica es la presencia de las denominadas manchas de Gumprecht y la presencia de marcadores CD5, CD20 y CD19 positivos.

11.1. Estadificación de la leucemia linfática crónica.

Hemos dicho que la leucemia linfática crónica es una forma de linfoma no hodgkiniano. Si utilizásemos la clasificación de estadificación de los linfomas para la leucemia linfática crónica, nos encontraríamos que por la participación medular de la leucemia linfática crónica, todas las leucemias linfáticas crónicas estarían en estadio IV. Esto ha hecho que se utilicen formas de estadificación específicas para esta enfermedad, de las cuales existen fundamentalmente dos (MIR 04-05, 117).

Sistema de Rai.

- Estadio 0: linfocitosis absoluta en sangre periférica superior a 15.000 por milímetro cúbico.
- Estadio I: linfocitosis más adenopatías.
- Estadio II: linfocitosis más hepato y/o esplenomegalia (con o sin adenopatías).
- Estadio III: linfocitosis más anemia inferior a 11 g/DL de hemoglobina en varones y 10 en mujeres.
- Estadio IV: linfocitosis más trombopenia inferior a 100.000 por milímetro cúbico.

Sistema internacional.

- Estadio A: leucemia sin anemia ni trombopenia, y con menos de tres áreas linfoides afectas.
- Estadio B: leucemia sin anemia ni trombopenia, pero con tres o más áreas linfoides afectas.
- Estadio C: leucemia con anemia y/o trombopenia (MIR 96-97F, 122).

Se consideran áreas linfoides:

- | | | |
|--|---|-------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Adenopatías cervicales y/o supraclaviculares. 2) Adenopatías axilares. 3) Adenopatías inguinales. 4) Hígado. 5) Bazo. | <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; width: 100px; height: 40px; margin-left: 20px;"></div> | Unilaterales
o bilaterales |
|--|---|-------------------------------|

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

11.2. Clínica.

Inicialmente, los enfermos están asintomáticos, y puede hacerse el diagnóstico por un hallazgo casual de linfocitosis en sangre periférica (MIR 99-00, 20; MIR 98-99F, 133; MIR 95-96, 90).

Conforme progresa la enfermedad, se producen síntomas de anemia, hepatoesplenomegalia e infiltración de órganos, fundamentalmente adenopatías (MIR 02-03, 67).

En etapas terminales los enfermos desarrollan trombopenia e infecciones de repetición como consecuencia de la inmunodeficiencia humoral.

Ocasionalmente podemos encontrarnos anemias inmuno-hemolíticas o trombopenias autoinmunes, dado que la leucemia linfática crónica es un trastorno en el que aparecen con frecuencia fenómenos inmunológicos (MIR 94-95, 212; MIR 00-01, 108; MIR 04-05, 110).

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

Tabla 8. Marcadores en los síndromes Linfo y Mieloproliferativos.

CD1	Timocito
CD2, CD3, CD5, CD6, CD7	Células T (CD5 también en LLC-B, linfoma del manto folicular)
CD4	T cooperador.
CD8	T supresor.
CD10	Pre-B y linfoma folicular.
CD11b	LAM-M4 y M5
CD11c	Tricoleucemia
CD13	Mieloide
CD14	LAM-M4 y M5
CD15	LAM-M2 y M3 y enfermedad de Hodgkin.
CD16	Célula NK
CD19, CD20, CD21, CD22	B
CD23	LLC-B
CD25	Tricoleucemia, leucemia T del adulto.
CD30(Ki-1)	Enfermedad de Hodgkin, linfoma anaplásico.
CD33	Mieloide.
CD34	LAM-M1 y M2
CD38	Célula plasmática
CD41	LAM-M7
CD43	LLC-B y linfoma de manto.
CD57	Célula NK
CD61	LAM-M7
CD79a	Precursor célula B.
CD103	Tricoleucemia.
FMC7	Tricoleucemia.
PCA1	Célula plasmática.

Como alteraciones citogenéticas podemos encontrarnos la trisomía del cromosoma 12, del (11q) y del (17p), ambas de mal pronóstico y del (13q) que es la anomalía citogenética más frecuente y es de buen pronóstico.

A diferencia de la leucemia mieloide crónica, donde la fase de transformación es la regla, la transformación en la leucemia linfática crónica es poco habitual. La mayoría de los enfermos fallecen por el propio tumor y la situación de inmunodeficiencia humoral.

En algunos casos, sin embargo, existe transformación de la leucemia linfática crónica en otra entidad, como linfoma de célula grande (linfoma de alta agresividad, generalmente inmunoblástico), situación que recibe el nombre de síndrome de Richter.

Otras transformaciones, son la denominada leucemia prolinfocítica (la más frecuente), leucemia aguda linfoblástica y mieloma múltiple, estas dos últimas muy infrecuentes.

La leucemia prolinfocítica suele ser más frecuente en personas ancianas, cursa con una gran esplenomegalia, con linfocitos de gran tamaño en sangre periférica, y tiene peor pronóstico.

11.3. Tratamiento.

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

Cuando el enfermo comienza a desarrollar síntomas, el tratamiento tradicional ha sido la administración de citostáticos, generalmente clorambucil y, con menos frecuencia, ciclofosfamida, asociados a corticoides si desarrollan procesos inmunológicos tales como anemia o trombopenia autoinmune. La poli quimioterapia ha sido también una opción.

Como modernos tratamientos encontramos los fármacos que reciben el nombre de fludarabina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina), que pueden producir remisiones completas, incluso en casos resistentes a quimioterapia.

Otros tratamientos son anticuerpos monoclonales (rituximab, alemtuzumab) y trasplante de precursores hematopoyéticos.

11.4. Tricoleucemia, leucemia de células peludas o reticuloendoteliosis leucémica.

Es una forma especial de leucemia, habitualmente B, que presenta muchas características especiales.

Desde el punto de vista morfológico, las células presentan unas proyecciones citoplásmicas en forma de pelos, que da nombre a la entidad (célula peluda o tricoleucocito).

Desde el punto de vista citoquímico e inmunológico las células presentan como característica la tinción para fosfatasa ácida resistente al tartrato y marcador CD 25.

Desde el punto de vista clínico, se trata de personas de edad media que cursan con pancitopenia (a diferencia de la mayoría de las leucemias que cursan con incremento de células sanguíneas), y esplenomegalia progresiva hasta hacerse masiva con escasas adenopatías (MIR 04-04, 115).

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

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

TRATAMIENTO.

El tratamiento clásico ha sido la esplenectomía, ya que la mayor parte de la masa tumoral se encuentra en el bazo.

Como tratamientos nuevos se han utilizado interferón alfa y la pentostatina o desoxicoformicina, que inducen remisiones completas (la pentostatina con más frecuencia que el interferón) y mejor aún, cladribina (2-clorodesoxiadenosina) fármaco de primera elección actualmente (MIR 01-02, 121).

TEMA 12. LEUCEMIAS AGUDAS.

Son enfermedades malignas clonales de la médula ósea, caracterizadas por predominio de blastos, que sustituyen progresivamente el tejido hematopoyético normal, ocasionando un descenso progresivo de las células normales de las tres series hematopoyéticas (MIR 95-96, 88).

Esta panmielopatía se caracteriza por una mutación de la célula germinal pluripotencial, que se expresa como incapacidad de las células precursoras para madurar, con la consiguiente persistencia de estadios en forma de blastos.

12.1. Etiología.

- 1) Radiación ionizante.
- 2) Retrovirus: HTLV-I, causante de la leucemia T del adulto (endémica en Japón y Caribe).
- 3) Factores genéticos: gemelos univitelinos (20% de posibilidad en otro gemelo).
Inestabilidad cromosómica: anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia.
Síndrome de Down: incrementa el riesgo de leucemias agudas 10 a 20 veces respecto a la población normal.
- 4) Factores químicos: benceno, cloranfenicol, alquilantes.

12.2. Incidencia.

Las leucemias agudas constituyen el 3% de las neoplasias y el 50% de todas las leucemias.

La leucemia aguda linfoblástica predomina en personas menores de 15 años, con un pico de incidencia entre 2 y 4 años de edad, mientras en adultos predomina la leucemia aguda mieloblástica.

Tabla 9. Características de las leucemias agudas (MIR 98-99F, 132).

Subtipo FAB de LA	%	C. Auer	Peroxidas	Esterasa	PAS	Citometría de flujo	Citogenética	Características clínicas
M0; no diferenciada	2-3					CD 13, 33		
M1; sin maduración	20		+			CD 13, 33, 34, HLA-DR		
M2; con maduración	25	+	+++			CD 13, 15, 33, 34, HLA-DR	t (8; 21) Gen AMLO1-ETO	
M3; promielocítica	10	+++	+++			CD 13, 15, 33	t (15, 17) Gen PML/RAR	CID
M4; mielomonocítica	20	+	+	+++		CD 11b, 13, 14, 15, 33, HLA-DR	M4Eo: inv (16)	Infiltración de piel, encías y SNC
M5; monocítica	20			+++		CD 11b, 13, 14, 15, 33, HLA-DR	t (11, 23)	
M6; eritroleucémica	5				+++	CD 33, HLA-DR		
M7; megacariocítica	5				++	CD 33, 41		Fibrosis de médula ósea
L1; blastos pequeños	75				+++	LAL pre B CD10 (CALLA+) TDT+	t (9; 22) y otras	Hepatoesplenomegalia. Infiltración de SNC y testículos. Adenopatías
L2; blastos grandes	20				+++	LAL T FA+, TDT+, CALLA-	t (9; 22) y otras	
L3; citoplasma	5						t (8; 14)	

12.3. Clasificación de las leucemias agudas.

Desde el punto de vista morfológico, existe una subdivisión entre leucemias agudas mieloblásticas o no linfoides y leucemias agudas linfoblásticas. Ver tabla 9.

CLASIFICACIÓN DE LA FAB. LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS.

- M0: Leucemia aguda mieloblástica con mínima diferenciación.
- M1: Leucemia aguda mieloblástica sin maduración.
- M2: Leucemia aguda mieloblástica con maduración mieloblástica.
- M3: Leucemia aguda promielocítica.
- M4: Leucemia aguda mielomonocítica.
- M5: Leucemia aguda monocítica.
- M6: Eritroleucemia.
- M7: Leucemia aguda megacarioblástica.

Dentro de las leucemias agudas no linfoides o mieloblásticas, existe una característica citológica, que son los cuerpos o bastones de Auer, que son especialmente frecuentes en las variantes M2 y M3.

LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS.

- L1: Leucemia aguda de blastos pequeños.
- L2: Leucemia aguda de blastos grandes.
- L3: Leucemia aguda tipo Burkitt, con citoplasma vacuolado.

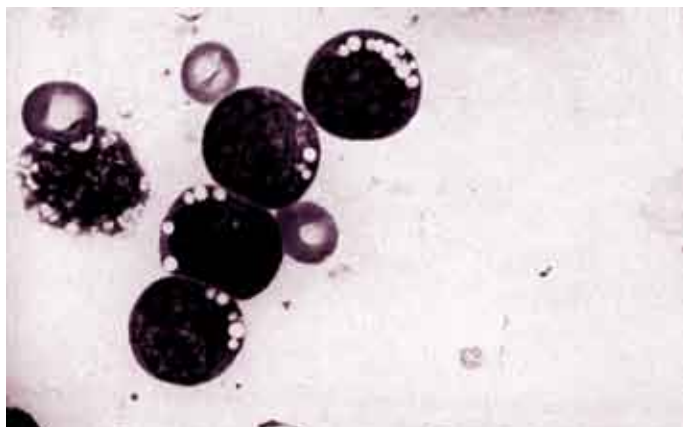


Figura 15. Leucemia aguda linfoblástica tipo Burkitt (vacuolas).

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

Existen características citoquímicas dentro de algunas leucemias. Por ejemplo, la tinción de mieloperoxidasa es propia de las variantes M2 y M3, la esterasa inespecífica de las variantes M4 y M5, y la tinción de PAS es propia de las leucemias agudas linfoblásticas, y también se ve en la variante M6.

Según la existencia de determinados marcadores inmunológicos, las leucemias agudas linfoblásticas se subdividen en los siguientes grupos:

1) Inmunofenotipo B:

- a) **Leucemia aguda linfoblástica de precursor B precoz.** Antigamente denominada nula. Presenta reordenamiento de genes de inmunoglobulinas y marcador CD19 como todas las variedades de inmunofenotipo B, además de ser TdT positiva. Se corresponde con las variedades morfológicas L1 y L2.
- b) **Leucemia aguda linfoblástica común.** Tiene además el marcador CALLA o CD10, y corresponde a las variedades L1 y L2.
- c) **Leucemia aguda linfoblástica pre-B.** Sus células presentan cadenas μ intracitoplasmáticas y tienen también los marcadores CD19, TdT y CALLA. Se corresponde con la variedad morfológica L1.
- d) **Leucemia aguda linfoblástica B.** Los blastos tienen inmunoglobulina superficial, carecen de TdT a diferencia del resto de variantes de inmunofenotipo B y se corresponde con la forma L3.

- 2) **Inmunofenotipo T:** Son TdT positivas y se corresponden con las formas L1 y L2.

12.4. Alteraciones citogenéticas en leucemias agudas.

Hasta en el 80% de los casos se pueden objetivar alteraciones cromosómicas en las leucemias agudas, y lo más frecuente son las translocaciones que provocan activación de proto-oncogenes (MIR 03-04, 71). Como características de las LAM: t (8;21), propia de la leucemia aguda mieloblástica M2 (MIR 98-99, 125), t (15;17) es propia de la leucemia aguda promielocítica y la inv (16) de la LAM-M4 con eosinofilia. Todas ellas son de buen pronóstico.

En cuanto a alteraciones citogenéticas en LAL, la hiperdiploidia (más de 46 cromosomas) es la alteración numérica más frecuente y es propia del fenotipo B, sobre todo común, con pronóstico favorable al igual que la t (12;21) que origina el gen de fusión TEL/AML-1, que es la alteración genética más frecuente en la LAL infantil y se corresponde con el fenotipo pre-B. La t (8;14) aparece sólo en la variedad L3 y la t (11;14) en la LAL-T. La t (9;22) aparece en diversas variedades y confiere muy mal pronóstico.

12.5. Clínica de las leucemias agudas.

Por una parte se caracterizan por el fracaso progresivo de la hematopoyesis, lo que conlleva síndrome anémico, neutropenia progresiva con infecciones de repetición y trombopenia progresiva con hemorragias.

En la variante M3 es característica la aparición de coagulación intravascular diseminada, sobre todo al recibir el enfermo tratamiento. (La coagulación intravascular diseminada puede verse también en la variante M5). Dicha complicación es menos frecuente cuando en el tratamiento se emplean derivados del ácido retinoico.

Otro conjunto de características clínicas derivan de la infiltración provocada por las células leucémicas en diferentes tejidos. Así podemos encontrar hepatoesplenomegalia, adenopatías, dolor óseo, infiltración del sistema nervioso central (fundamentalmente en las leucemias agudas linfoblásticas y las variantes M4 y M5), masa mediastínica por crecimiento del timo (sobre todo en la leucemia aguda linfoblástica T) (MIR 97-98, 248), infiltración de piel y encías (básicamente en las variantes M4 y M5) e infiltración testicular en las leucemias agudas linfoblásticas.



Figura 16. Leucemia aguda: infiltración gingival.

DATOS DE LABORATORIO.

Hay que tener en cuenta que, inicialmente, hasta el 10% de las leucemias pueden presentar un hemograma normal. A veces no se objetivan blastos en sangre periférica (leucemia aleucémica).

Lo habitual es que encontremos un número progresivamente mayor de blastos en sangre periférica y médula ósea.

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

Como otros parámetros de laboratorio, podemos encontrar un incremento de lisozima o muramidasa en sangre y orina en las variantes M4 y M5.

12.6. Tratamiento.

El tratamiento de las leucemias agudas tiene como finalidad la remisión completa de la enfermedad. Se considera remisión completa la desaparición de signos y síntomas de enfermedad, presencia de un porcentaje de blastos en médula ósea normal (inferior al 5%) y recuperación de la hemopoiesis normal sin blastos circulantes, con neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$.

Factores pronósticos desfavorables en la LAM (MIR 99-00, 17) son la edad avanzada (>60 años), leucocitosis inicial $>20.000/\text{mm}^3$, variantes M0, M5, M6 y M7, alteraciones citogenéticas distintas de t (8;21), t (15;17) e inv (16), las LAM secundarias y no alcanzar la revisión completa con el primer ciclo de inducción.

Tabla 10. Criterios pronósticos de la LAL (MIR 98-99, 120).

FACTOR	FAVORABLE	DESFAVORABLE
Edad	Niños 1-9 años. Adultos 16-35 años.	Niños < 1 y >10 años Adultos >35 años.
Sexo	Femenino	Masculino
Infiltración SNC	No	Sí
Leucocitos	$<20.000/\text{mm}^3$	$>50.000/\text{mm}^3$
Inmunofenotipo	B. Existencia de CD 10 (CALLA +)	T
Citogenética	Hiperploidia > 50	Hipodiploidía t(9, 22)-cromosoma Filadelfia t(4, 11)
Blastos en MO a las dos semanas de tratamiento	$< 5\%$	$> 20\%$

De acuerdo a ello, se clasifica a los pacientes con LAL en 4 grupos de riesgo:

- Bajo:** fenotipo B, edad de 1 a 9 años, leucocitosis $<50.000/\text{mm}^3$, gen de fusión TEL-AML 1 o hiperploidia.
- Estándar:** mismas características que el bajo sin las alteraciones citogenéticas citadas.
- Alto:** resto de casos de extirpe B y casos de fenotipo T.
- Muy alto:** No conseguir la remisión completa tras inducción o presencia de t (9;22).

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA.

Se inicia con lo que se denomina quimioterapia de inducción a la remisión, consistente en la asociación de vincristina, prednisona, L-asparaginasa y daunoblastina.

Para conseguir la remisión completa, es imprescindible la realización de neuroprofilaxis junto con cada ciclo de quimioterapia (MIR 03-04, 69), ya que sin ella se produce recidiva meníngea hasta en el 50% de los casos, al persistir las células leucémicas dentro del sistema nervioso por la dificultad de la quimioterapia para atravesar la barrera hematoencefálica. Realizando neuroprofilaxis, el porcentaje actual de recidivas meníngeas es de alrededor del 5%.

La neuroprofilaxis se realiza con quimioterapia intratecal con metotrexate, Ara-C y esteroides y a veces, radioterapia.

Tras alcanzar la remisión completa se realiza consolidación con metotrexate, Ara-C y otros fármacos.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO.

Consiste en la asociación de 6-mercaptopurina y metotrexate para mantener la remisión completa, junto con vincristina y prednisona entre otros en ocasiones durante dos años.

En los casos de mal pronóstico en los que se pueda realizar, es conveniente el trasplante de médula ósea.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA.

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

- LAM de mal pronóstico: trasplante alogénico de médula ósea.

En la LAM-M3 el tratamiento es ácido transretinoico (ATRA) durante dos años más ciclos de quimioterapia (MIR 97-98, 94; MIR 00-01E, 114; MIR 00-01, 106; MIR 01-02, 110; MIR 04-05, 119). Debe hacerse monitorización molecular PML/RAR y si hay recidiva se puede emplear trióxido de arsénico o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

TEMA 13. LINFOMA DE HODGKIN.

Es una forma de linfoma, en donde la célula neoplásica característica es la denominada célula de Sternberg-Reed.

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

Esta enfermedad es de etiología desconocida, y es más frecuente en clase social elevada, en primeros hijos y familias pequeñas.

13.1. Anatomía patológica.

La enfermedad de Hodgkin se define por la presencia de células de Sternberg en biopsia (MIR 95-96E, 250), si bien hay que tener en cuenta que esta célula no es patognomónica de la enfermedad, pudiendo verse también en linfoma T y en la mononucleosis infecciosa.

El origen de la célula de Sternberg es discutido, se considera que es un linfocito activado habitualmente B (MIR 99-00, 9). Presentan como marcadores característicos el denominado CD 15 y el CD 30 o Ki-1.

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

Además de éstas células, en la biopsia de la enfermedad de Hodgkin se encuentran linfocitos reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos.

Según la relación de estos diferentes tipos de células se reconocen cuatro variantes histológicas (clasificación de Rye):

- Predominio linfocítico.** Entre el 5 y el 15% de los casos. Es el de mejor pronóstico, generalmente afecta a personas jóvenes, no se suele acompañar de síntomas B y se presenta en estadios localizados.
- Esclerosis nodular.** Constituye la variedad histológica más frecuente (del 40 al 75% de los casos), y es el segundo en mejor pronóstico tras la anterior. Se caracteriza por la presencia de bandas de fibrosis rodeando nódulos tumorales. Es propio de mujeres jóvenes, con frecuencia afecta al mediastino y se acompaña de prurito y recidiva siempre con la misma histología (MIR 00-01E, 217).
- Celularidad mixta.** Entre el 20 y el 40% de los casos. Como su nombre indica, existen proporciones similares de células reactivas y células neoplásicas (MIR 02-03, 145). Aparece sobre todo en personas de edad media, frecuentemente con síntomas sistémicos y con enfermedad extendida.
- Depleción linfocítica.** Del 5 al 15% de los casos. Indica el peor pronóstico (MIR 03-04, 65). Se suele acompañar de síntomas B, diseminación y edad avanzada.



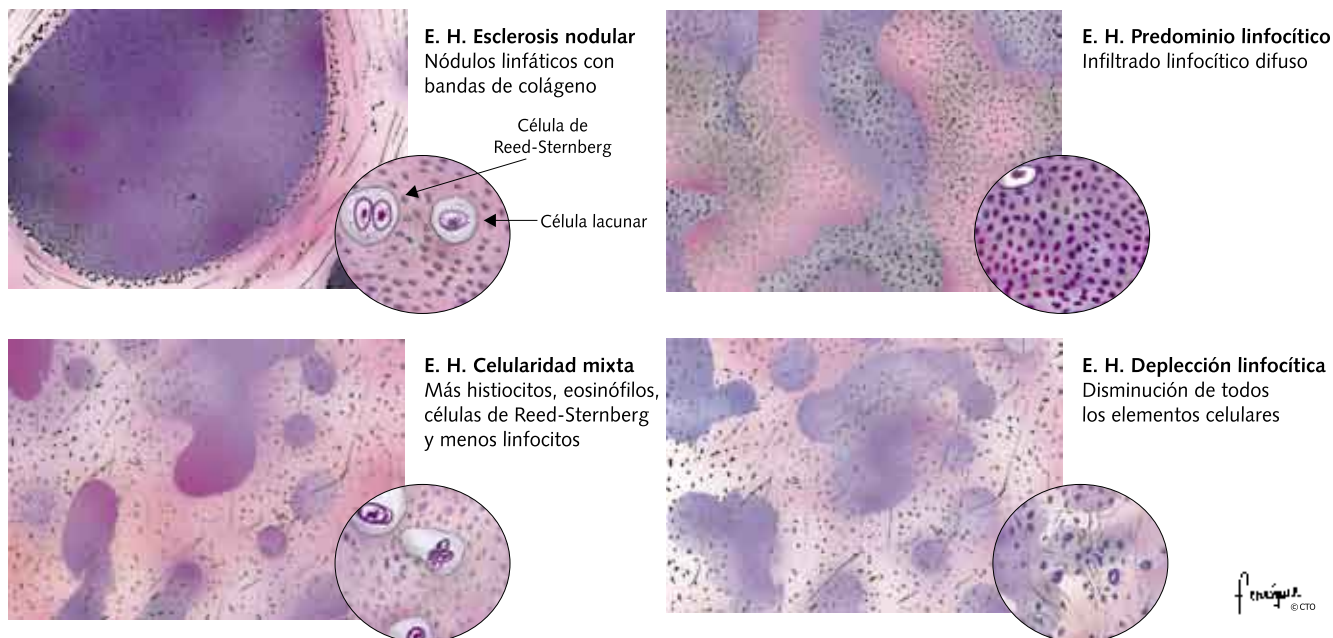


Figura 17. Clasificación histológica en la enfermedad de Hodgkin.

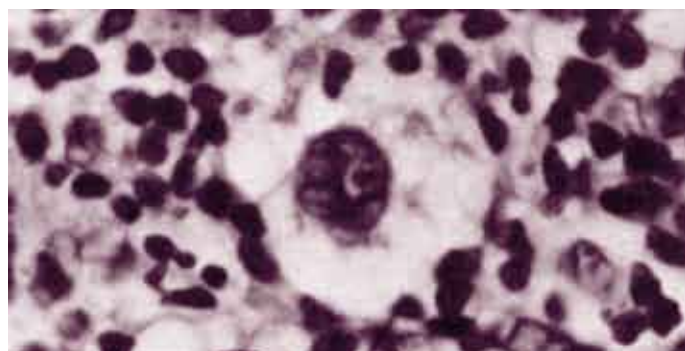


Figura 18. Célula de Reed-Sternberg (arriba) y célula lacunar (abajo).

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

En la actualidad la OMS diferencia una variedad del tipo de predominio linfocitario, el predominio linfocitario nodular, del resto de variantes histológicas, que se denominan clásicas. En la primera la célula tumoral (célula L-H) presenta fenotipo B (CD45, CD20) y carece de marcadores CD15 y CD30, situación inversa a las forma clásicas. Se presenta habitualmente en estadio I, no tiene relación con el VEB y frecuentemente tiene recidiva local.

13.2. Diseminación del linfoma de Hodgkin.

La forma habitual de diseminación es por vía linfática, siguiendo una diseminación de zonas linfáticas a zonas linfáticas vecinas, y de ahí a las siguientes en vecindad. Este patrón de diseminación es característico de la enfermedad de Hodgkin, y lo diferencia del resto de linfomas (MIR 00-01, 115).

Además de la vía linfática, la enfermedad puede diseminarse por contigüidad a estructuras vecinas y por vía hematogéna.

13.3. Estadificación.

CLASIFICACION DE ANN-ARBOR-COSTWOLDS. Ver figura 20 (MIR 00-01, 105).

- Estadio I. Afección de una sola área ganglionar u órgano o localización extralinfática localizada (E).
- Estadio II. Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma u órgano extralinfático localizado, más una o más áreas ganglionares al mismo lado del diafragma.
- Estadio III. Áreas ganglionares a ambos lados del diafragma, que puede acompañarse de afección esplénica (III-s) u órganos extralinfáticos localizados (III-E) o ambas. Dentro del III A se subdividen:

- III A1: limitado a abdomen superior (ganglios portales, celíacos, esplénicos y bazo).
- III A2: ganglios abdominales inferiores (paraaórticos, ilíacos, inguinales, mesentéricos, con o sin afección de abdomen superior).
- Estadio IV. Afección difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin afección ganglionar.

Además del estadiaje, se añade la letra A o B, según haya respectivamente ausencia o presencia de síntomas B. Se denominan síntomas B la presencia de fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso inexplicada superior al 10% del peso previo en los 6 últimos meses. El prurito, que con frecuencia acompaña a los síntomas B, por sí solo no se considera un síntoma B. El sufijo X implica enfermedad voluminosa.

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

13.4. Clínica.

La mayoría de los enfermos se presentan con la aparición de adenopatías, fundamentalmente cervicales, y en segundo lugar mediastínicas, no dolorosas, a veces incluso con fluctuación espontánea.

Pueden existir síntomas B, conforme se ha referido.



Figura 19. Linfoma de Hodgkin. Ensanchamiento mediastínico.

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

puede existir síndrome nefrótico por inmunocomplejos y glomerulonefritis de cambios mínimos.

Los pacientes presentan infecciones de repetición propias de enfermos con inmunodeficiencia celular (herpes zoster, hongos, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*).

Debe, no obstante, tenerse en cuenta que hasta un tercio de los bazo palpables no tienen afección histológica y un tercio de los no palpables sí la tienen.

13.5. Pruebas de laboratorio.

Según progresa la enfermedad, suele aparecer anemia, del tipo de enfermedad crónica, puede haber leucocitosis con eosinofilia, y en fases avanzadas, linfopenia. La velocidad de sedimentación globular se encuentra incrementada, y es un parámetro útil para la valoración de recidivas.

Si existe afección ósea, lo más frecuente es que ésta sea de tipo osteolítico, si bien en algunas ocasiones es osteoblástica o mixta.

Entre las técnicas de imagen, actualmente es más utilizado el TC, si bien presenta el inconveniente de que los ganglios que no han aumentado de tamaño, pero que se encuentran infiltrados, no son detectados mediante esta técnica. La linfografía bipedal, técnica actualmente en desuso, es sin embargo una técnica más sensible para la detección de enfermedad en ganglios que todavía no han aumentado de tamaño. Tiene el inconveniente de que no es capaz de objetivar afección en ganglios mesentéricos, a diferencia del TC. Técnicas opcionales son la resonancia magnética, gammagrafías y PET. La biopsia de médula ósea se realiza casi siempre, exceptuando casos asintomáticos en estadios precoces.

La laparotomía de estadificación se realizaba antiguamente con gran frecuencia (MIR 99-00, 26; MIR 99-00F, 123; MIR 96-97F, 123). En la actualidad no está indicada.

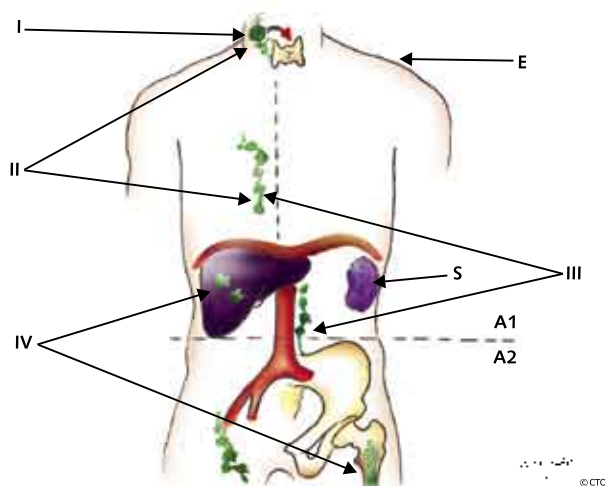


Figura 20. Linfoma de Hodgkin. Clasificación de Ann-Arbor-Costwold.

13.6. Tratamiento.

1) **Radioterapia.** Se puede realizar radioterapia en enfermos con estadios localizados (I y II) sin factores desfavorables. La dosis tumoricida está entre 40 y 32 Gy. La técnica habitual es la denominada irradiación tipo manto más espada, que afecta a todas las estructuras linfáticas supradiaphragmáticas y las infradiaphragmáticas altas. Ver figura 21.

En la actualidad hay tendencia al tratamiento con quimioterapia más radioterapia local en campos afectados en estadios localizados, con el fin de evitar las complicaciones derivadas de la radioterapia en campos ampliados.

2) **Quimioterapia.** Se puede aplicar en todos los estadios.

Existen dos protocolos quimioterápicos básicos. Uno es el que se conoce con las iniciales MOPP (mostaza, vincristina, procarbina y prednisona). El otro es el que se conoce con las iniciales ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbina). Ambos protocolos no tienen resistencia cruzada. El MOPP presenta mayor frecuencia de esterilidad permanente, fundamentalmente en varones donde la azo-

ospermia aparece en el 100% de los casos, y de segundas neoplasias, por lo que es preferible la administración de ABVD.

El número mínimo de ciclos de quimioterapia para conseguir la remisión completa mantenida es de 6 ciclos.

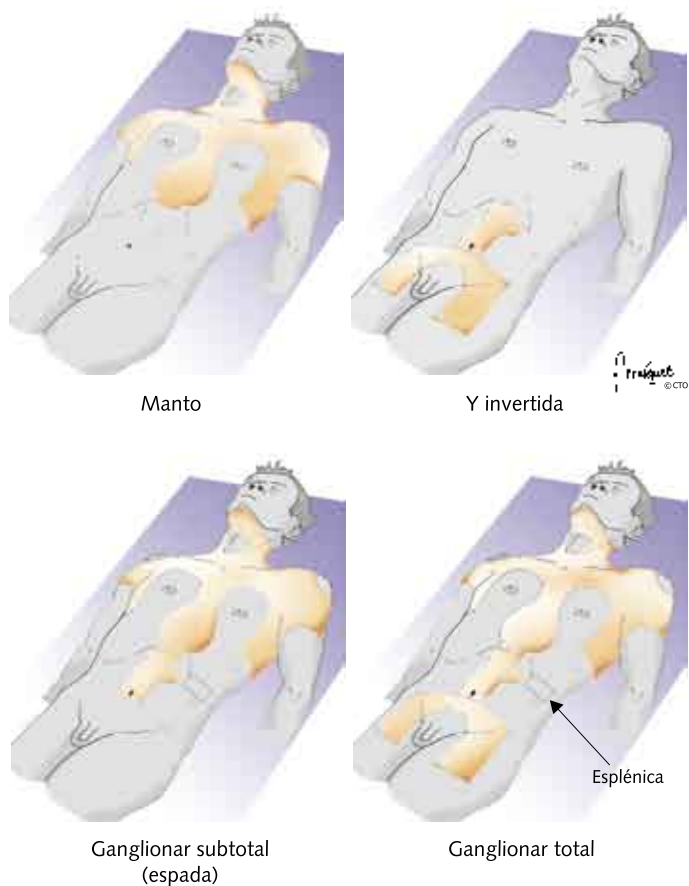


Figura 21. Esquemas de radioterapia en campos ampliados para el linfoma de Hodgkin.

3) **Tratamiento combinado (radioterapia en campos afectados más quimioterapia).** Esta forma de tratamiento se aplica en casos en los que exista una gran masa tumoral. Se denomina gran masa tumoral (Bulky) la presencia de una masa de más de 10 cm de diámetro, o la aparición en la radiografía de tórax de una masa que ocupe más de un tercio del diámetro de la radiografía. También se puede emplear tratamiento combinado en estadios localizados de buen pronóstico, limitando a 4 ciclos la quimioterapia.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DEL LINFOMA DE HODGKIN.

Si la recidiva es local, y el enfermo no ha recibido previamente radioterapia sobre la zona, se puede administrar radioterapia. En caso de haber recibido sólo radioterapia, debe aplicarse quimioterapia.

La mayoría de las recidivas en la actualidad son tratadas con quimioterapia a altas dosis y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO.

Podemos encontrarnos con hipotiroidismo por radioterapia, esterilidad, lesión pulmonar y cardíaca, tanto por radio como por quimioterapia, segundas neoplasias (existe un 1% de posibilidades de desarrollar leucemia aguda mieloblástica o síndromes mielodisplásicos (MIR 03-04, 70) tras radioterapia o quimioterapia, que aparece tras cuatro u ocho años del tratamiento; esta posibilidad se multiplica por 3, si existe tratamiento combinado; otras segundas neoplasias frecuentes son los linfomas).

13.7. Pronóstico.

Factores pronósticos adversos en estadios avanzados son (Índice Pronóstico Internacional): sexo masculino, edad ≥ 45 años, estadio IV, hemoglobina $<10,5\text{gr/dL}$, leucocitos $>15.000/\text{mm}^3$, linfocitos $<600/\text{mm}^3$ y nivel de albúmina sérica $<4\text{gr/dL}$. Factores desfavorables generales son también histologías de celularidad

mixta y depleción linfocitaria, síntomas B, prurito pertinaz y masa voluminosa.

TEMA 14. LINFOMAS NO HODGKINIANOS.

Son neoplasias de linfocitos B habitualmente, ocasionalmente de linfocitos T, excepto en la infancia, donde los linfomas T son más frecuentes.

Constituyen del 2 al 3% de todas las neoplasias, siendo 4 veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin. Predominan en varones de edad media. El subtipo histológico más frecuente es el difuso de células B grandes, seguido del folicular.

14.1. Etiología.

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

14.2. Alteraciones citogenéticas.

Existen alteraciones citogenéticas características de algunos linfomas no hodgkinianos: t(8;14) afecta al oncogén c-myc, dando lugar al linfoma de Burkitt; mientras que la t(11;14) propia del linfoma centrocítico altera el oncogén bcl-1, y la t(18;14) característica del linfoma folicular afecta al oncogén bcl-2 (MIR 04-04, 114).

14.3. Clasificaciones.

CLASIFICACIÓN DE TRABAJO (*Working formulation*).

LINFOMAS DE BAJO GRADO.

- 1) Linfocítico de célula pequeña y linfoplasmocitoide.
- 2) Folicular, con predominio de células pequeñas hendidas.
- 3) Folicular mixto, con células pequeñas hendidas y grandes.

LINFOMAS DE GRADO INTERMEDIO.

- 4) Folicular con predominio de células grandes.
- 5) Difuso de célula pequeña hendida.
- 6) Difuso mixto, de célula pequeña y grande.
- 7) Difuso de célula grande.

LINFOMAS DE ALTA AGRESIVIDAD.

- 8) Linfoma de célula grande inmunoblástico.
- 9) Linfoblástico.
- 10) De célula pequeña no hendida (Burkitt).

CLASIFICACIÓN DE KIEL O CLASIFICACIÓN EUROPEA.

LINFOMAS B DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD (BAJA AGRESIVIDAD).

- 1) Linfoma linfocítico o leucemia linfática crónica (MIR 00-01F, 117).
- 2) Linfoma linfoplasmocítico o inmunocitoma.
- 3) Linfoma centrocítico.
- 4) Linfoma centrocítico-centroblástico o folicular.

LINFOMAS B DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD (ALTA AGRESIVIDAD).

- 1) Linfoma centroblástico.
- 2) Linfoma linfoblástico (tipo Burkitt o no Burkitt).
- 3) Linfoma inmunoblástico.

LINFOMAS T.

Como se observa en esta clasificación, todos los linfomas que terminan en blástico, con la excepción del linfoma folicular o centrocítico-centroblástico, son de alta agresividad.

Su correlación con las otras clasificaciones también es sencilla si se recuerda que el centrocítico es una célula de núcleo hendido y que el centroblasto y el inmunoblasto son células grandes (histicitos en la clasificación de Rappaport).

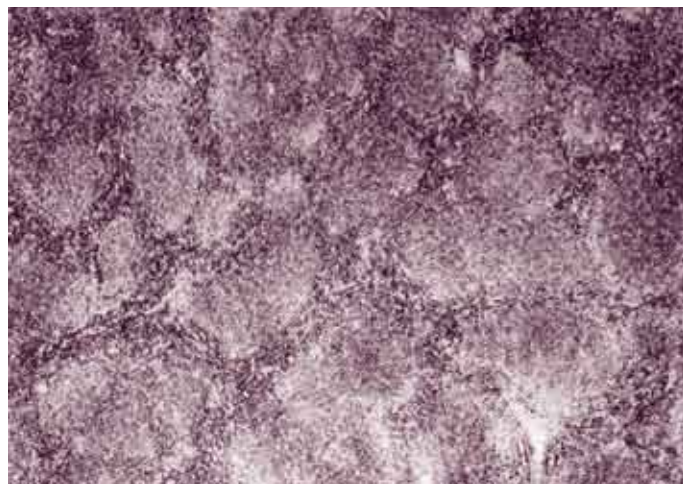


Figura 22. Linfoma folicular.

CLASIFICACIÓN REAL Y DE LA OMS.

I. Neoplasias de células B.

A) De células precursoras:

- Leucemia/linfoma linfoblástico (*).

B) De células maduras:

Predominantemente diseminadas, leucémicas (**):

- Leucemia linfática crónica/linfoma de célula pequeña.
- Leucemia prolinfocítica (*).
- Tricoleucemia.
- Linfoma linfoplasmocítico.
- Linfoma de la zona marginal esplénica.
- Mieloma.

Procesos primarios extraganglionares (**):

- Linfoma de la zona marginal extraganglionar, de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

Predominantemente ganglionares:

- Linfoma de células del manto (*) (MIR 00-01, 109).
- Linfoma folicular (**).
- Linfoma de la zona marginal ganglionar con o sin células B monocitoides (**).
- Linfoma difuso de células grandes (*):
 - › Subtipo mediastínico.
 - › Subtipo intravascular.
 - › Subtipo primario de cavidades.
 - › Linfoma B rico en células T-
 - › Linfoma de Burkitt.

II. Neoplasias de células T.

A) De células precursoras:

- Leucemia/linfoma linfoblástico (*).

B) De células T/NK maduras:

Predominantemente diseminadas, leucémicas:

- Leucemia linfática crónica (**).
- Leucemia prolinfocítica (*).
- Leucemia linfocítica de células T granulares (**).
- Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV1 positivo) (*).

Procesos primarios extraganglionares (*):

- Linfoma T/NK nasal.
- Linfoma asociado a enteropatía.
- Linfoma hepatoesplénico.
- Linfoma subcutáneo tipo pseudopaniculítico.
- Micosis fungoides/síndrome de Sézary (**).
- Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo.

Predominantemente ganglionares (*).

- Linfomas T periféricos.
- Linfoma angioinmunoblástico.
- Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario sistémico.

(* Agresivo (**) Indolente)

14.4. Clínica.

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

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

Tabla I I. Características del linfoma de Hodgkin y LNH.		
	L. Hodgkin	LNH
Enfermedad localizada	●	
Síntomas B	●	
Mediastino	●	
Retroperitoneo-mesenterio		●
M.O.		●
Enf. extralinfática		●
Leucemia		●
Paraproteína		●



Figura 23. Linfoma T cutáneo.

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

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

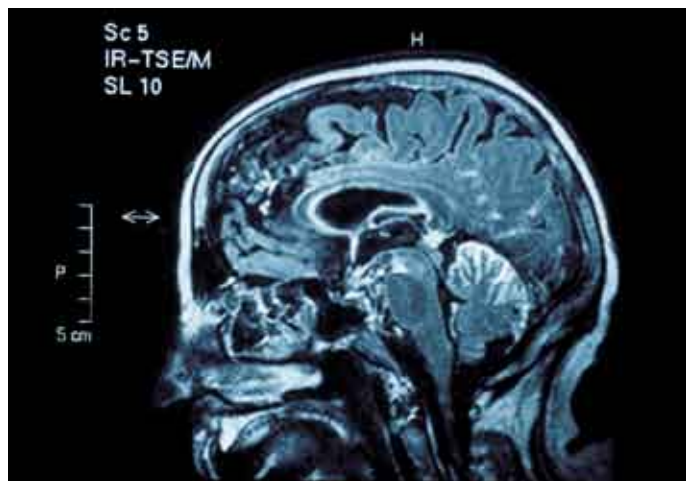


Figura 24. Infiltración del SNC por linfoma.

CLÍNICA GENERAL DE LOS LINFOMAS DE BAJA AGRESIVIDAD.

Las células de estos tumores tienen un comportamiento bastante parecido al de las células benignas de las que derivan. Por dicha razón, las células recirculan entre diferentes órganos del sistema linfático y la médula ósea. Por lo cual el linfoma suele estar diseminado en el momento del diagnóstico. Ya que se trata de linfomas de lenta reduplicación (baja agresividad), el tumor tiene un crecimiento lento, historia clínica prolongada con escasez de síntomas iniciales. Paradójicamente, por la escasez de mitosis, el tumor tiene un pronóstico de vida media prolongada pero al mismo tiempo es menos sensible a la quimioterapia, por lo que es difícil conseguir la remisión completa. Pueden progresar a formas agresivas (MIR 00-01E, 108).

CLÍNICA GENERAL DE LOS LINFOMAS DE ALTA AGRESIVIDAD.

Dado que son tumores de rápida proliferación, los enfermos presentan historias de corta evolución y gran sintomatología general. Asimismo, el crecimiento de las adenopatías es muy rápido. El tumor se comporta de manera similar a los carcinomas, produciendo metástasis en múltiples órganos, con lo cual la participación extralinfática es bastante frecuente. Por tener rápido crecimiento, el pronóstico es malo si no se realiza tratamiento, pero con el tratamiento se consiguen remisiones completas hasta en el 80% de los casos.

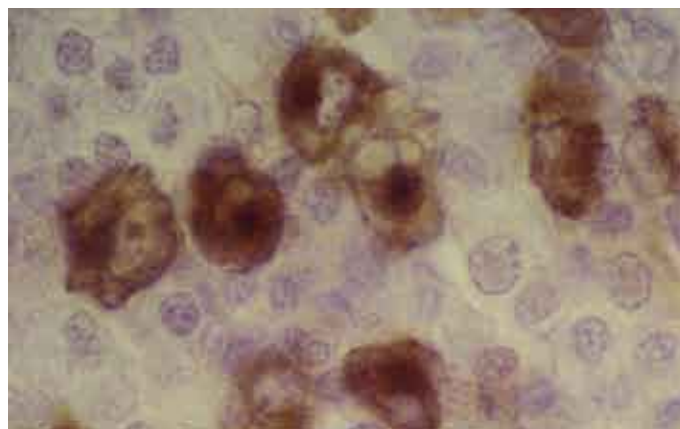


Figura 25. Linfoma anaplásico de célula grande: positividad CD30.

14.5. Tratamiento.

LINFOMAS INDOLENTES.

No se ha demostrado que ningún tratamiento mejore de forma significativa la supervivencia de pacientes en estadios avanzados.

En pacientes asintomáticos una opción es la actitud conservadora sin tratamiento hasta que aparezcan síntomas.

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

El tratamiento tradicional de los linfomas de baja agresividad ha sido el clorambucil o quimioterapias poco agresivas, asociadas generalmente a esteroides. En la actualidad se realizan tratamientos con poliquimioterapia y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Interferón alfa, anticuerpos monoclonales (rituximab, alemtuzumab), cladribina o fludarabina son otras formas de terapia. Los linfomas gástricos tipo MALT estadio IE asociados a infección por *Helicobacter pylori* responden a la erradicación del germen.

LINFOMAS AGRESIVOS.

Se basa en ciclos de poliquimioterapia agresiva, como por ejemplo CHOP, MACOP-B con frecuencia asociada a rituximab en linfomas B con o sin trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Factores desfavorables en el Índice Pronóstico Internacional para linfomas agresivos son: edad mayor de 60 años, estadios III y IV, mala situación general, 2 o más localizaciones extralinfáticas y elevación de LDH sérica (MIR 02-03, 64; MIR 00-01, 114).

14.6. Linfoma de Burkitt.

Se trata de una variante de linfoma linfoblástico B.

En su histología, es bastante característica la denominada imagen de cielo estrellado (que no es patognomónica de este

linfoma, ya que se observa también en otros linfomas de alta agresividad).

Existen tres formas clínico-epidemiológicas:

Variedad africana o endémica. Con gran relación con el virus de Epstein-Barr, con frecuencia tumores extranodales, frecuentemente en la mandíbula y también en vísceras abdominales (sobre todo riñón, ovarios y retroperitoneo) y meninges.

Variedad no endémica u occidental. Tiene menos relación con el virus EBV, con escasa frecuencia tiene participación mandibular, y sin embargo es frecuente la afectación de vísceras abdominales.

Variedad epidémica asociada al SIDA. Es similar a la variante no endémica u occidental.

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

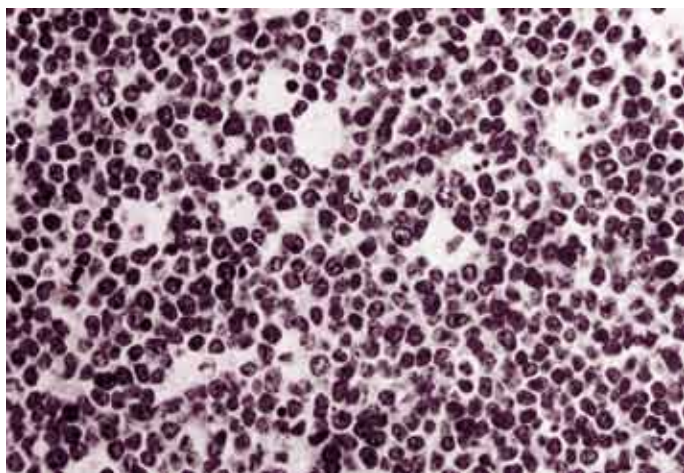


Figura 26. Linfoma de Burkitt: imagen en cielo estrellado.

14.7. Leucemia-linfoma de célula T del adulto.

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

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

TEMA 15. MIELOMA MÚLTIPLE.

Es una neoplasia de células plasmáticas, que presenta una incidencia similar a la enfermedad de Hodgkin, constituyendo un 1% de todos los cánceres y un 10% de las neoplasias hematológicas.

Es más frecuente en varones de edad media o avanzada. Su etiología es desconocida.

15.1. Clínica (MIR 99-00, 29; MIR 99-00F, 215; MIR 96-97, 103; MIR 96-97, 163; MIR 00-01, 255).

- 1) Del 20 al 30% de las personas con mieloma están asintomáticas y su diagnóstico es casual, al encontrarse una velocidad de sedimentación globular elevada, anemia leve o la presencia de una paraproteína en la sangre. En algunos casos el mieloma no progresa con el paso del tiempo, denominándose entonces mieloma indolente o quiescente.
- 2) Enfermedad ósea. El dolor óseo es el síntoma más frecuente del mieloma múltiple, correspondiente a osteólisis como consecuencia de la acción de factores estimulantes de los osteoclastos segregados por las células tumorales. Las lesiones osteolíticas del mieloma predominan en huesos hematopoyéticos, tales como el cráneo, costillas, vértebras, pelvis y epífisis de huesos largos. Oca-

sionalmente no existen lesiones osteolíticas, sino una osteoporosis difusa, por lo que el mieloma múltiple debe estar en el diagnóstico diferencial de las osteoporosis de causa desconocida.



Figura 27. Mieloma múltiple. Lesiones osteolíticas en cráneo.

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

En ocasiones puede existir lesión ósea esclerótica, fundamentalmente en una variedad de mieloma que se conoce con el nombre de síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalias, endocrinopatía, pico monoclonal sérico, alteraciones cutáneas).

- 3) Infecciones. Fundamentalmente por gérmenes encapsulados, y sobre todo en el pulmón y en riñón, consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral y disminución de la concentración de inmunoglobulinas normales.
- 4) Insuficiencia renal. Hasta en el 50% de los casos de mieloma existe insuficiencia renal, que es la segunda causa de muerte después de las infecciones (MIR 03-04, 62). La manifiesta insuficiencia renal depende fundamentalmente de la excreción de cadenas ligeras y la hipercalcemia. Hiperuricemia, amiloidosis, pielonefritis de repetición y síndrome de hiperviscosidad son factores que aceleran la insuficiencia renal. La característica histológica del mieloma en el riñón recibe el nombre de mieloma, que presenta cilindros eosinófilos en los túbulos contorneados distales y colectores, consecuencia del depósito de proteínas, rodeados por células gigantes. También puede producir síndrome de Fanconi.
- 5) Insuficiencia de médula ósea. Se produce anemia como consecuencia del proceso mielotísico de ocupación de la médula ósea por las células plasmáticas.
- 6) Hipercalcemia. Hasta en el 30% de los mielomas, siempre con gran masa tumoral. La hipercalcemia produce síntomas tales como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión.
- 7) Hiperviscosidad. Es menos frecuente que en la enfermedad de la macroglobulinemia. Aparece fundamentalmente en mielomas IgM (que son excepcionales) y en mielomas de tipo IgG 3 y con menos frecuencia mieloma IgA. El síndrome de hiperviscosidad se caracteriza por la presencia de alteraciones neurológicas, visuales (fondo de ojo con venas tortuosas y dilatadas), alteraciones hemorrágicas, insuficiencia cardíaca y circulatoria.

Los plasmocitomas extramedulares son masas tumorales que aparecen fuera de la médula ósea, y son especialmente frecuentes en el tejido linfóide ORL. Es de destacar que en el mieloma no suele haber adenopatías ni otras organomegalias.

15.2. Pruebas complementarias (MIR 98-99, 124; MIR 04-05, 118).

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

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

Pueden existir alteraciones de la coagulación, tales como prolongación del tiempo de hemorragia por alteración plaquetaria por la paraproteína, y también un efecto antitrombina.

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

En sangre y en orina se puede encontrar una paraproteína (proteína monoclonal). En orden de frecuencia, en sangre se objetiva IgG en el 55% de los casos, IgA en el 25%, cadenas ligeras en el 20%. Alrededor del 1% de los mielomas no son secretores de paraproteína. En orina se objetivan cadenas ligeras, lo que recibe el nombre de proteinuria de Bence-Jones.

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

En el estudio de la lesión ósea del mieloma es fundamental la realización de radiografías. La gammagrafía ósea tiene menos utilidad, a consecuencia de la supresión de la actividad osteoblástica asociada a mieloma, que impide la captación de isótopos por el hueso (MIR 95-96F, 245).

15.3. Diagnóstico.

ESTADIOS DEL MIELOMA SEGÚN DURIE-SALMON (MIR 99-00F, 129).

Tabla 12. Estadios del mieloma según Durie-Salmon.

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

SUBCLASIFICACIÓN: A = creatinina sérica < 2 mg/100ml
B = creatinina sérica ≥ 2 mg/100 ml

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE DEL SWOG.

- 1) CRITERIOS MAYORES.
 - a) Plasmocitoma en biopsia tisular.
 - b) Celularidad plasmática en médula ósea superior al 30%.
 - c) Pico monoclonal sérico superior a 3,5 g/dl si es IgG, 2 si es IgA o una proteinuria de cadenas ligeras superior a 1 g al día.
- 2) CRITERIOS MENORES.
 1. Celularidad plasmática en médula ósea entre el 10 y el 30%.
 2. Pico monoclonal inferior al considerado como criterio mayor.

3. Lesiones osteolíticas radiológicas.
4. Disminución de inmunoglobulinas normales.

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

CRITERIOS DE KYLE.

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

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

Tabla 13. Pronóstico del mieloma múltiple.

Nivel β-2	Estadio	Supervivencia
<4 µg/ml	I	43 meses
>4 µg/ml	II	12 meses

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

15.4. Tratamiento.

En fases iniciales, cuando el enfermo no presenta sintomatología, no es imprescindible el tratamiento, ya que este no prolonga la supervivencia (MIR 98-99, 116). Tampoco requiere tratamiento el denominado mieloma latente o quiescente, forma poco frecuente de mieloma en estadio I, generalmente asintomático, de muy lenta evolución y larguísima supervivencia, comportándose en este sentido de forma parecida a la gammapatía monoclonal idiopática (MIR 98-99F, 134).

Cuando hay manifestaciones clínicas, debe empezarse tratamiento quimioterápico, siendo la asociación melfalán o ciclofosfamida con prednisona el tratamiento clásico de inducción para pacientes mayores de 70 años que no van a recibir trasplante.

Este tratamiento debe mantenerse un mínimo de un años en pacientes que hayan conseguido una fase de "plateau" (enfermedad estable). Como tratamiento de mantenimiento pueden utilizarse esteroides o talidomida.

En pacientes menores de 70 años la inducción se realiza con poliquimioterapia tipo VAD o dexametasona a dosis altas con o sin talidomida un mínimo de 4 ciclos, para pasar a la fase de consolidación con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Como tratamiento emergente se encuentra el bortezomib, un inhibidor del proteasoma.

Los bifosfonatos, como el pamidronato, se han demostrado útiles en la prevención y manejo de la enfermedad ósea.

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

15.5. Otras enfermedades con proteínas monoclonales.

1) **Enfermedad de Waldenström.** Se trata de un tumor linfoplasmocitario secretor de IgM con infiltración de médula ósea mayor del 10%.

Presenta síndrome de hiperviscosidad con más frecuencia que el mieloma múltiple, así como adenopatías y esplenomegalia, rasgos que no presenta el mieloma. También puede existir anemia inunohemolítica por crioaglutininas (MIR 99-00F, 133).

Respecto al tratamiento, se realiza plasmaféresis si existe hiperviscosidad y fludarabina o cladribina. Los casos asintomáticos no precisan tratamiento.

2) **Enfermedad de las Cadenas Pesadas.**

a) **Enfermedad de las cadenas pesadas gamma o enfermedad de Franklin.** Se trata de un linfoma con frecuente participación del anillo linfático de Waldeyer. Presentan cadenas pesadas gamma en sangre y en orina.

- b) Enfermedad de las cadenas pesadas alfa o enfermedad de Seligman. Denominado también linfoma mediterráneo, es dos veces más frecuente que la enfermedad de Franklin. Ocasiona malabsorción con frecuencia y no suele presentar un pico monoclonal llamativo en sangre, ya que la paraproteína queda fundamentalmente localizada en la pared intestinal, con lo cual el diagnóstico suele ser difícil.
- c) Enfermedad de las cadenas pesadas mu. Se trata de casos excepcionales de leucemia linfática crónica B. Presenta cadenas ligeras en orina, a diferencia de los procesos anteriores.

3) **Amiloidosis Primaria.** Depósito de amiloide AL, constituido por cadenas ligeras, que se tiñen con la tinción del rojo Congo.

Existe infiltración de hígado, bazo, piel, sistema nervioso, lengua, riñón con síndrome nefrótico (MIR 99-00, 30), corazón y alteraciones de la coagulación por lesión del factor X.

4) **Gammapatía Monoclonal Idiopática o de Significado Incierto.** Afecta al 1% de la población mayor de 50 años y 3% de los mayores de 70 años. A diferencia del resto de paraproteínas, la persona se encuentra asintomática y no hay signos de enfermedad (anemia, insuficiencia renal, lesiones osteolíticas, hipercalcemia). El componente monoclonal en suero es escaso (IgG <3g/dL, IgA <2g/dL), la proteinuria de Bence-Jones es mínima o negativa y la plasmocitosis medular es inferior al 10%. Hay que recordar que hasta un 25% de los casos desarrollan otras enfermedades asociadas a paraproteínas, tales como el mieloma múltiple, la macroglobulinemia o amiloidosis. No requiere tratamiento (MIR 01-02, 112).

TEMA 16. HEMOSTASIA. GENERALIDADES.

16.1. Fisiología de la hemostasia.

Hemostasia primaria. Se trata de la respuesta inicial a la ruptura vascular, como consecuencia de la acción del propio vaso sanguíneo y de las plaquetas, y comprende los siguientes fenómenos:

- 1) Contracción vascular. Depende fundamentalmente de un reflejo nervioso iniciado por el dolor y el traumatismo (contracción miógena de la pared vascular por lesión directa).
- 2) Adhesión plaquetaria. Al colágeno subendotelial expuesto tras el traumatismo, a través de la glucoproteína de membrana plaquetaria Ib, y mediado por el factor von Willebrand (factor vW) sintetizado en el endotelio.

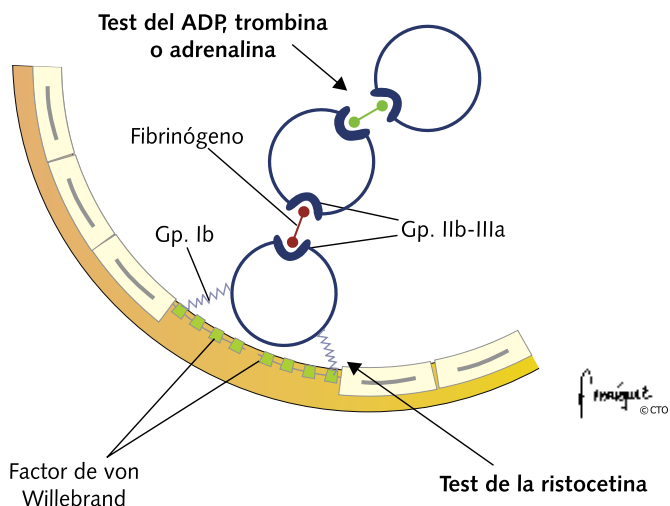


Figura 28. Hemostasia primaria: pruebas de laboratorio.

- 3) Activación plaquetaria. A medida que las plaquetas se adhieren al endotelio se activan (también lo hacen por la trombina), ocurriendo una serie de hechos trascendentales:
 - Cambio de forma. Pasan de discos aplanados a esferas que emiten múltiples pseudópodos, y al mismo tiempo reorganizan el citoesqueleto celular.
 - Liberación y oxidación del ácido araquidónico a través de la enzima ciclooxigenasa, para formar finalmente tromboxano A₂ (TxA₂), que a su vez induce vasoconstricción y agregación plaquetaria (MIR 01-02, 225).

- Reordenamiento de fosfolipoproteínas de membrana, con capacidad de ligar el factor X y activar la coagulación sanguínea.
 - Secreción de gránulos plaquetarios (ADP, PDGF, Serotonina, calcio, etc.), con capacidad de reclutar más plaquetas, aumentar la actividad plaquetaria y reclutar células inflamatorias y fibroblastos para el proceso de reparación.
- 4) Agregación plaquetaria. Cuando las plaquetas son expuestas a alguno de los agonistas que inician la activación (ADP, TxA₂, Trombina, colágeno) comienzan a expresar glicoproteína IIb/IIIa en su superficie, que reconoce dos secuencias presentes en el fibrinógeno y permite formar puentes entre plaquetas activadas.

Hemostasia secundaria o plasmática, coagulación propiamente dicha.

Su finalidad es la formación de un coágulo estable de fibrina. Los factores de la coagulación se pueden subdividir en los siguientes grupos:

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

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

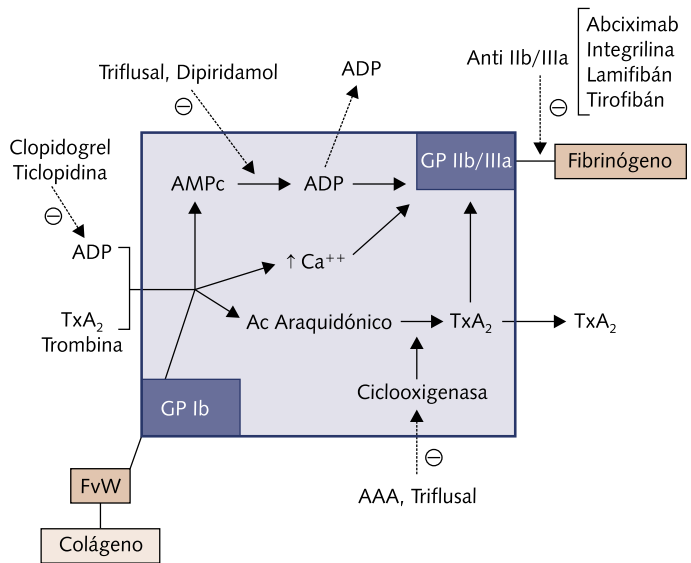


Figura 29. Adhesión y activación plaquetarias.

Vías de la coagulación (MIR 04-05, 249).

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

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

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

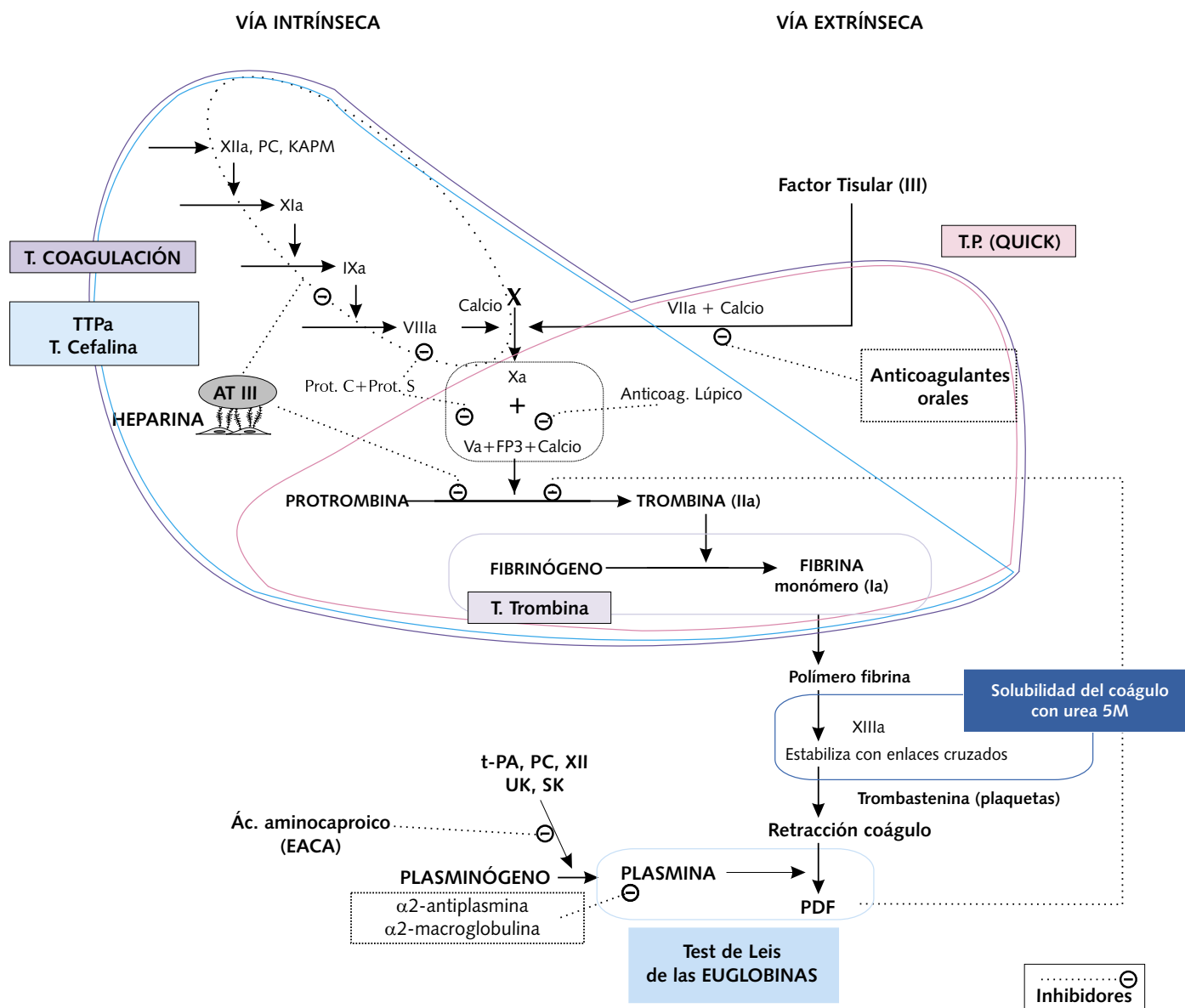


Figura 30. Hemostasia secundaria.

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

La activación del plasminógeno tiene lugar fundamentalmente por los llamados activadores tisulares del plasminógeno (t-PA, de origen endotelial), y también por otros factores como el factor XII activado, el sistema de las quininas y la calicreína (MIR 96-97, 50).

Inhibidores fisiológicos de la coagulación y fibrinólisis. El más importante es la antitrombina III (AT-III), que produce una inhibición de la trombina, actividad que se acelera por la acción de la heparina o de sustancias heparinoides de las células endoteliales.

Como otros factores inhibidores de la coagulación están: la proteína C, proteína S, y el inhibidor de la vía del factor tisular. La proteína C se une a la proteína S y produce una inactivación del factor V y del factor VIII, y además aumenta la liberación del t-PA.

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

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

longación del tiempo de hemorragia. Si no existe trombopenia, hay que considerar a la enfermedad de von Willebrand.

- **Tiempo de protrombina** (una de sus variantes es el índice de Quick). Mide la actividad en la coagulación extrínseca y sirve para el control de la anticoagulación oral, ya que el primer factor que se agota al actuar los anticoagulantes orales es el factor VII.
- **Tiempo de tromboplastina parcial activada** (tiempo de cefalina-kaolin). Mide la actividad de la coagulación intrínseca y sirve para monitorizar el tratamiento con heparina.
- **Tiempo de trombina.** Mide la actividad del fibrinógeno.

TEMA 17. ALTERACIONES PLAQUETARIAS.

17.1. Trombopenia o trombocitopenia.

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

1. ETIOPATOGENIA DE LA TROMBOPENIA.

- a. **Hipoproducción de Plaquetas** (Trombopenias Centrales).
Disminución en el número de megacariocitos. Infiltración de la médula ósea, enfermedad de Fanconi, síndrome TAR

(trombopenia y ausencia de radio), trombopenia cíclica, rubéola congénita.

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

B. DISMINUCIÓN DE SUPERVIVENCIA PLAQUETARIA (TROMBOPENIAS PERIFÉRICAS).

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

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

Es la trombopenia habitual encontrada en los adultos.

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

La trombopenia puede ser producida por inhibición directa de la formación plaquetaria (etanol, tiacidas (MIR 96-97, 39), estrógenos, quimioterapia) o por mecanismos autoinmunes. Las tiacidas son la causa más frecuente de trombopenia por fármacos.

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

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

Secuestro Plaquetario.

Hiperesplenismo.

2. PÚRPURA TROMBOPÉNICA IDIOPÁTICA (PTI).

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

FORMAS CLÍNICAS.

- 1) PTI aguda. Suele ser una enfermedad infantil, que afecta a ambos sexos y suele aparecer tras procesos víricos de vía respiratoria alta (hasta en el 80% de los casos es el antecedente). La mayor parte de los casos tienen una recuperación espontánea y existe escasa recurrencia y mortalidad. Suele asociarse a eosinofilia y linfocitosis sanguínea. Habitualmente no precisan tratamiento (MIR 99-00F, 130).
- 2) PTI crónica o enfermedad de Werlhof. Es típica de adultos jóvenes, generalmente mujeres. Hasta el 90% de los casos no presentan recuperación espontánea y suelen existir recidivas de la enfermedad.

Siempre hay que descartar otras enfermedades asociadas, tales como el lupus eritematoso sistémico o los linfomas. Sólo en el caso de no encontrarse una causa aparente, una trombopenia inmunológica debe de recibir el nombre de idiopática.

PATOGENIA.

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

DIAGNÓSTICO.

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

TRATAMIENTO (MIR 96-97F, 125).

El primer paso consiste en la administración de esteroides si la trombopenia es importante. Suelen administrarse a razón de 1 miligramo por Kg de peso y día de prednisona, con lo cual se produce una disminución de la fagocitosis por los macrófagos y una disminución de la síntesis de autoanticuerpos. A pesar

de que se produce respuesta entre el 70 y el 90% de los casos, un porcentaje importante de personas presentan recidiva de la trombopenia cuando se disminuye progresivamente la dosis de esteroides.

Si no existe respuesta a esteroides o el tratamiento esteroideo debe administrarse en dosis elevadas y por tiempos prolongados, con la consiguiente aparición de efectos secundarios, está justificada la realización de esplenectomía como segundo paso en el tratamiento de la PTI (MIR 97-98F, 223). Por la esplenectomía se produce eliminación del principal lugar de destrucción plaquetaria y de síntesis de anticuerpos. Hasta el 80% de los enfermos esplenectomizados tienen una mejoría de la trombopenia. En caso de que tras esplenectomía recidive la trombopenia puede volver a administrarse esteroides.

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

OTROS TRATAMIENTOS.

Gammaglobulina intravenosa en dosis elevadas. Realiza un bloqueo de los receptores de la fracción constante de inmunoglobulina G en los macrófagos esplénicos, con lo cual la plaqueta no puede unirse al receptor macrofágico y no es destruida. Ya que la gammaglobulina tiene una vida media corta, este tipo de tratamiento no es duradero. Sin embargo, es el fármaco que consigue un aumento plaquetario más rápidamente (MIR 99-00F, 240; MIR 98-99F, 247; MIR 04-05, 113).

Danazol. Produce disminución de la destrucción plaquetaria al disminuir la expresión de receptores de la fracción constante de la inmunoglobulina G en la membrana de los macrófagos.

Plasmaféresis. Elimina los autoanticuerpos.

3. PÚRPURA TROMBOPÉNICA TROMBÓTICA O SÍNDROME DE MOSCHCOWITZ (PTT).

Se trata de una trombopenia de causa desconocida, que *clínicamente* cursa con una característica péntada.

- a) Trombopenia con sangrado.
- b) Anemia hemolítica microangiopática (presencia de esquistocitos en la sangre periférica).
- c) Fiebre.
- d) Afeción neurológica transitoria y fluctuante.
- e) Disfunción renal.

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

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

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

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

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

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

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

TRATAMIENTO DE LA PTT.

Sin tratamiento, esta enfermedad es mortal hasta en el 80 ó 90% de las ocasiones.

El tratamiento de elección es la plasmaféresis con recambio plasmático, que por una parte elimina los grandes multímeros del factor vW, liberados por las células endoteliales, y por otra parte aporta factores inhibidores para la agregación plaquetaria.

Otros tratamientos alternativos que se han utilizado son la esplenectomía, esteroides, antiagregantes plaquetarios, citostáticos.

17.2. Trombocitopatías.

Debe sospecharse una alteración de la función plaquetaria cuando el tiempo de hemorragia se encuentra prolongado y el número de plaquetas es normal. Las trombocitopatías congénitas son trastornos infrecuentes, y dentro de los trastornos adquiridos de la función plaquetaria hay que recordar a la uremia.

1) **Enfermedad de Bernard-Soulier.** También se denomina enfermedad de las plaquetas gigantes, y es un trastorno autosómico recesivo.

Consiste en una alteración de las plaquetas para adherirse al endotelio vascular, por ausencia de la glucoproteína Ib, que es el receptor de la membrana de la plaqueta para el factor vw.

Como prueba de laboratorio, existe una ausencia de adhesión plaquetaria con ristocetina, que a diferencia de la enfermedad de von Willebrand, no se corrige tras administrar plasma normal (ya que el problema está en la plaqueta y no en el plasma).

2) **Trombastenia o Enfermedad de Glanzmann.** Es un trastorno también autosómico recesivo con morfología plaquetaria normal, a diferencia de la enfermedad anterior.

Se trata de un fracaso de la agregación de una plaqueta con otra, por ausencia del complejo de membrana GPIIb/GPIIIa, que es el receptor para el fibrinógeno.

Existe adhesión plaquetaria con ristocetina, pero no agregación con ADP, adrenalina o tromboxano.

3) **Enfermedad de von Willebrand.** Es la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente.

Se debe a anomalías cuantitativas y/o cualitativas del factor vw (sintetizado en el endotelio y los megacariocitos, es una glucoproteína que circula en plasma ligada al factor VIII coagulante).

En el laboratorio existe alteración de la adhesión plaquetaria con ristocetina, pero que corrige al administrar plasma normal.

FORMAS CLÍNICAS.

En los casos leves la hemorragia solamente aparece tras cirugía o traumatismos, siendo característico un tiempo de sangría prolongado con plaquetas normales (MIR 98-99, 123; MIR 96-97E, 128), disminución de la concentración de factor von Willebrand y actividad reducida del factor VIII.

a. Congénitas.

- Tipo I. Autosómica dominante. Es un defecto cuantitativo (disminución de la cantidad de factor vw), que se suele asociar a disminución del factor VIII.
- Tipo II. Defecto cualitativo (se sintetiza un factor vw que funciona de forma anormal). Suele ser un trastorno autosómico dominante.
- Tipo III. Se trata de un trastorno mixto (cuantitativo y cualitativo), autosómico recesivo, a diferencia de los anteriores. Es la forma más grave.

b. *Adquiridas.* Anticuerpos contra el factor vw en lupus eritematoso sistémico, gammapatías monoclonales, procesos linfoproliferativos o hipernefoma.

La expresión clínica más frecuente de esta enfermedad es el sangrado ORL y las equimosis.

TRATAMIENTO.

Crioprecipitados y en la forma I, el fármaco denominado acetato de desmopresina (DDAVP), que aumenta la liberación de factor vw. Este tratamiento puede causar complicaciones trombóticas en un subgrupo del tipo II denominado IIb.

4) **Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber).** Aunque no se trata de una trombocitopatía, como también afecta a la hemostasia primaria, ya que es un trastorno vascular, vamos a estudiarla a continuación.

Se trata de un trastorno autosómico dominante, consistente en una malformación vascular congénita, con vasos reducidos a un simple endotelio, sin soporte anatómico ni capacidad contráctil. Como consecuencia, se producen dilataciones vasculares, telangiectasias y fistulas arteriovenosas, que sangran espontáneamente o tras traumatismo mínimo.

Aparecen lesiones en la mucosa nasal, labios, encías, lengua, boca (a veces no visibles hasta la edad adulta), tracto gastrointestinal, genitourinario, traqueobronquial.

La enfermedad se caracteriza por sangrados múltiples de repetición de todas estas diferentes localizaciones, que pueden manifestarse como anemia ferropénica si el sangrado no es aparente.



Figura 31. Enfermedad de Rendu-Osler.

TEMA 18. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA.

18.1. Hemofilia A.

Se trata de la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente dentro de las carencias de los factores de coagulación.

Es un trastorno ligado al cromosoma X (MIR 94-95, 215), ya que el cromosoma X presenta los genes para la síntesis del factor VIII (la hemofilia B o enfermedad de Christmas también está ligada al cromosoma X, a diferencia de la deficiencia del resto de factores, que suelen ser trastornos autosómicos recesivos).

La severidad clínica de la enfermedad es variable según familias, pero constante en una familia dada. Se considera hemofilia leve cuando la actividad en el factor VIII se encuentra en una concentración del 5 al 25% de lo normal, hemofilia moderada cuando se encuentra una concentración del 1 al 5% y severa cuando la actividad es inferior al 1%. Dado que las mujeres portadoras (al tener dos cromosomas X, uno de ellos afecto) objetivan una actividad del factor VIII de alrededor del 50%, estas personas no presentan sintomatología (hace falta un descenso al 25% para presentar síntomas).

La clínica predominante son hematomas de tejidos blandos, hemartros, hemorragias internas de otros tipos, sangrado tras cirugía.

En el laboratorio se caracteriza por presentar un tiempo de tromboplastina parcial alargado con un tiempo de protrombina normal. El diagnóstico lo da la dosificación del factor VIII.

TRATAMIENTO.

Consiste en la administración de crioprecipitado o concentrado liofilizado (el primero es de una persona donante y el segundo de varias), del factor VIII, o factor VIII recombinante, preferiblemente.

Durante el tratamiento crónico pueden aparecer anticuerpos anti factor VIII, que, como consecuencia, disminuyen la actividad de dicho factor y disminuyen la rentabilidad del tratamiento. En dicho caso pueden utilizarse inmunoglobulinas antiidiotipo asociadas a ciclofosfamida para disminuir la acción de los anticuerpos o mejor factor VII recombinante activado.

En situaciones de emergencia, si no se dispone del factor VIII, se puede administrar concentrado de complejo de protrombina o preferiblemente factor VII recombinante activado.

El acetato de desmopresina incrementa ligeramente la síntesis del factor VIII.

Se puede utilizar también en situaciones de emergencia ácido epsilon-aminocaproico o tranexámico, que son antifibrinolíticos.

En general, no se aconseja la punción de los hemartros ni la administración de aspirinas (lo mismo que en el resto de trastornos de la coagulación sanguínea).

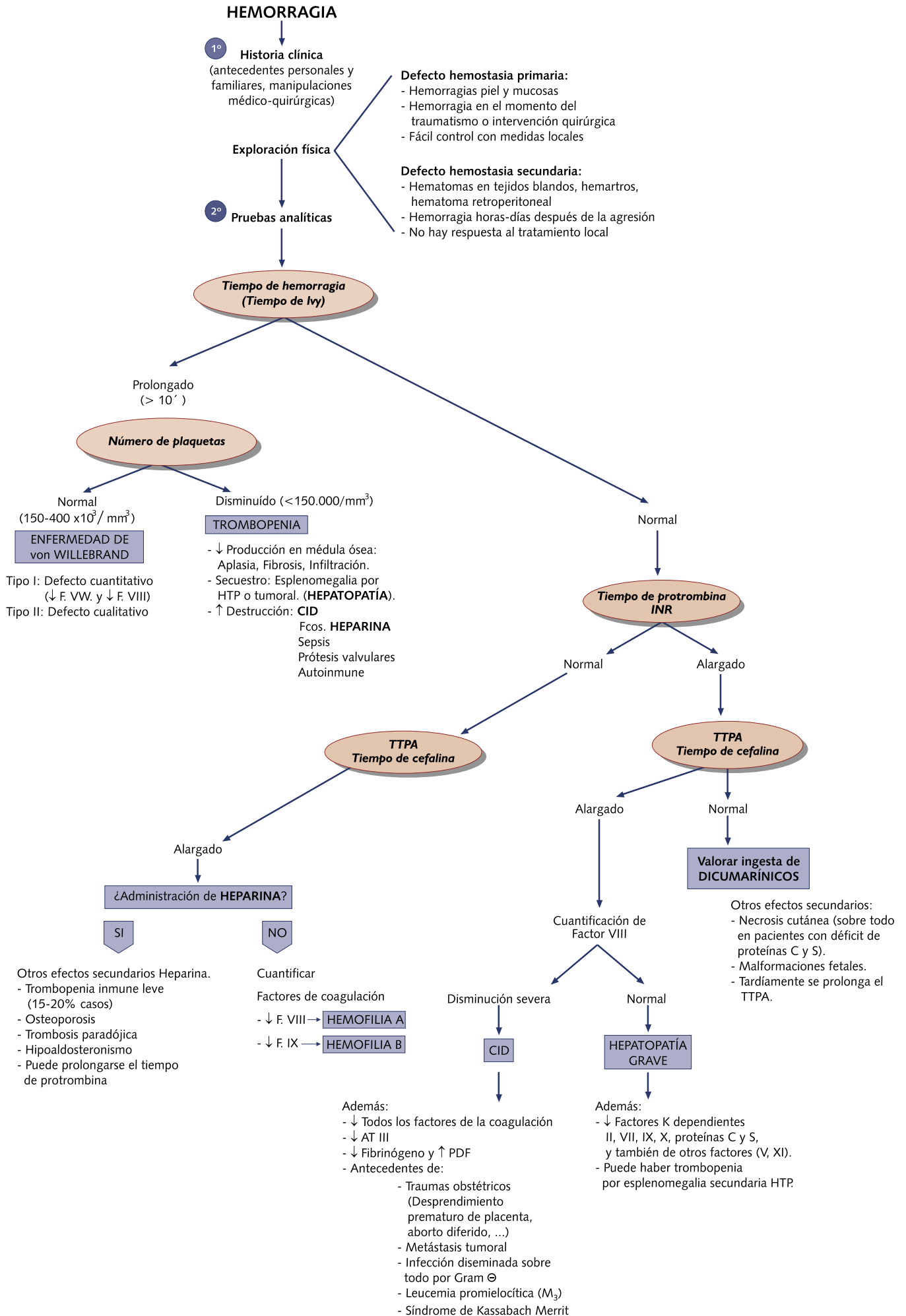


Figura 32. Diagnóstico diferencial de los trastornos de la coagulación.

18.2. Deficiencias de otros factores de la coagulación.

No existe ninguna peculiaridad concreta de ninguno de ellos, excepto en la deficiencia congénita de fibrinógeno, que paradójicamente no ocasiona hemorragias graves, salvo las que ocurren tras cirugía.

18.3. Trastornos congénitos protrombóticos.

Casi todos ellos son autosómicos dominantes.

Pueden ocasionarse procesos protrombóticos primarios (MIR 98-99F, 129) en las disfibrinogenemias, deficiencia de proteína C y S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden (MIR 02-03, 65), hiperhomocisteinemia, exceso de factores de coagulación e inhibidores de fibrinolisis (MIR 01-02, 119) y la alteración genética Protrombina 20210 (MIR 03-04, 66). En la deficiencia de ATIII hay que tener en cuenta que durante la fase aguda de la trombosis, el paciente puede ser resistente a la heparina (ya que la heparina realiza su acción a través de la antitrombina III), en cuyo caso habría que asociar concentrado de antitrombina III a la heparina.

El factor V de Leiden consiste en una mutación del factor V que lo hace resistente a la acción de la proteína C y puede justificar hasta un 25% de casos de trombosis de repetición (MIR 00-01F, 116; MIR 00-01, 111; MIR 04-05, 120).

La deficiencia de ATIII es el trastorno con mayor riesgo relativo de trombosis. Estos estados protrombóticos con frecuencia precisan de un factor desencadenante adquirido (embarazo, puerperio, anovulatorios) para que se produzca el evento tromboembólico, que generalmente tiene lugar en territorios venosos similares a los de la población general, aunque es típica su aparición en localizaciones peculiares como las venas mesentéricas.

Habría que sospechar un estado de trombofilia congénita en pacientes jóvenes con trombosis y más si existen antecedentes familiares o recurrencia trombótica.

El tratamiento del episodio agudo tromboembólico es similar al de la población general, manteniéndose anticoagulación indefinida en casos de trombosis grave, recurrente o procesos con elevado riesgo de recurrencia como el déficit de ATIII o estado homocigoto de factor V Leyden.

18.4. Síndromes de coagulación intravascular diseminada.

Como su nombre indica, consisten en trastornos en los que se produce una activación excesiva de la coagulación sanguínea, lo que ocasiona trombosis. Como consecuencia del consumo progresivo de factores de coagulación y plaquetas tras la activación, en las fases finales de la enfermedad se produce el fenómeno opuesto, consistente en hemorragias generalizadas.

Además, como consecuencia de la formación de coágulos en la microcirculación, se produce una hemólisis microangiopática (presencia de esquistocitos en sangre periférica).

Desde el punto de vista del laboratorio nos vamos a encontrar con las siguientes alteraciones:

- Trombopenia.
- Prolongación de los tiempos de hemorragia, protrombina, tromboplastina parcial y trombina.
- Descenso del fibrinógeno y de todos los factores de la coagulación.
- Disminución de la antitrombina III (que se consume en un intento de frenar el exceso de coagulación).
- Incremento de PDF (productos de degradación de la fibrina) y fibrinopéptido A.

La coagulación intravascular diseminada suele ser un proceso agudo, aunque hay que recordar que, sobre todo en neoplasias, las manifestaciones clínicas pueden ser crónicas.

ETIOLOGÍA.

- Infecciones, sobre todo sepsis por gramnegativos.
- Problemas obstétricos: abruptio, retención de feto muerto, embolismo de líquido amniótico, aborto séptico, toxemia del embarazo.
- Neoplasias: fundamentalmente las leucemias agudas promielocíticas. Recordar la variedad de CID crónica en el resto de neoplasias.

- Fenómenos autoinmunes.
- Traumas masivos.

TRATAMIENTO.

Debe administrarse heparina para disminuir la coagulación sanguínea exacerbada. Ya que se están consumiendo factores de coagulación, se aconseja la administración de plasma cuando se produce un descenso llamativo de los factores o bien cuando existen fenómenos hemorrágicos.

Una medida imprescindible es el tratamiento etiológico. Ver figura 30.

TEMA 19. TERAPIA ANTICOAGULANTE.

19.1. Heparina.

Presenta un efecto anticoagulante en relación con la antitrombina III.

El tratamiento con heparina no fraccionada se debe controlar mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada, que debe mantenerse entre 1,5 y 2,5 veces el control (MIR 95-96F, 247).

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA EL TRATAMIENTO CON HEPARINA.

- Hipertensión arterial maligna.
- Sangrado activo.
- Hemorragia cerebral o subaracnoidea.
- Cirugía ocular, cerebral o de médula espinal reciente.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA HEPARINA.

- El más frecuente es el **sangrado** por exceso de dosis. Una localización peculiar de la hemorragia es el retroperitoneo (MIR 97-98F, 224). Esta posee un cuadro clínico característico con dolor lumbar, sudoración, signos de mala perfusión periférica, disminución de la presión arterial, palidez, taquicardia y anemia que corrige con transfusiones.
- **Trombopenia** (MIR 94-95, 214). Este efecto es mediado por inmunocomplejos IgG-heparina. La trombopenia suele aparecer alrededor de la semana del tratamiento con heparina y se presenta entre un 1 y un 5% de los casos (porcentajes menores con heparina de bajo peso molecular).
- **Trombosis asociada a trombopenia**. Aparece entre el 10 y el 20% de los casos que tienen trombopenia. La trombopenia es mediada por agregación plaquetaria inducida por la heparina. Como consecuencia de la agregación plaquetaria se libera factor plaquetario IV, que es un inhibidor de la heparina, con lo cual se desarrolla trombosis, que se trata con danaparoides, un análogo de heparina o inhibidores de trombina (lepirudina, argatrobán).
- **Osteoporosis**.
- **Hipersensibilidad**.
- **Necrosis cutánea**.
- **Alopecia**.
- **Hipoaldosteronismo** por disminución de síntesis suprarrenal de aldosterona.

El antídoto de la heparina es el sulfato de protamina, administrado a razón de 1 miligramo por cada 100 unidades de heparina.

Las denominadas heparinas de bajo peso molecular tienen un menor riesgo hemorrágico, al no presentar acción antitrombina, sino solamente anti-X activado. También tienen menos efectos secundarios, excepto la frecuencia de hipoadosteronismo. No necesitan control de tiempo de coagulación (MIR 00-01, 110; MIR 01-02, 120).

19.2. Anticoagulantes orales.

Los anticoagulantes orales inhiben el efecto de la vitamina K, y por tanto la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X, dando lugar a moléculas sin efecto coagulante denominadas PIVKA, que presentan falta de carboxilación del ácido glutámico. Los anticoagulantes también alteran la síntesis de proteína anticoagulante C y S, que también dependen de la vitamina K. Debe tenerse en cuenta que, dado su mecanismo de acción, el tiempo necesario para una anticoagulación eficaz es alrededor de una semana y que, por la misma razón, la recuperación de la función coagulante se demora unos días tras la suspensión del tratamiento (MIR 99-00F, 128) a

diferencia de la heparina intravenosa, que lo hace en horas (MIR 01-02, 118).

El control de la medicación anticoagulante se realiza por el tiempo de protrombina (MIR 98-99F, 241). El INR es una medida de normalización del tiempo de protrombina internacional, y debe mantenerse entre 2 y 3 veces (MIR 96-97, 34; MIR 97-98, 96).

El INR debe ser mayor en caso de válvulas protésicas mecánicas y embolias de repetición en el seno de tratamiento anticoagulante oral previo.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.

- El más frecuente es el **sangrado** por exceso de actividad.
- **Necrosis cutánea.** Tiene lugar entre el tercer y octavo día de tratamiento, como consecuencia de una trombosis extensa de vénulas y capilares en el tejido celular subcutáneo. Es más frecuente en personas con deficiencia de proteína C y S, pero también aparecen sin estos defectos.
- **Malformaciones fetales.** Óseas, microcefalia, ceguera, retraso mental (denominada embriopatía por warfarina).

El antídoto de los anticoagulantes orales es la administración de vitamina K y plasma cuando existen efectos secundarios graves como la hemorragia.

Tabla 14. Interacciones medicamentosas de anticoagulantes orales.

Potencian s/acc:	Inhiben s/acc:
Cimetidina	Espironolactona
Omeprazol	Tiazidas
Amiodarona	Colestiramina
Quinidina	Barbitúricos
Mayoría diuréticos	Carbamacepina
Dipiridamol	Haloperidol
Ticlopidina	Fenitoína
Fibratos	Primidona
Estatinas	Rifampicina (MIR 97-98F, 220)
IMAO	Anticonceptivos orales
Antiserotonínicos	Antihistamínicos
Antidepresivos tricíclicos	VitaminaK
Esteroides	Xantinas
Tiroxina	
Antidiabéticos orales	
Cefalosporinas	
Aminoglucósidos	
Eritromicina	
Isoniacida	
Fluconazol	
Ampicilina	
Sulfamidas	
Tetraciclinas	
Cloramfenicol	
Quinolonas	
Metronidazol	
Salicilatos	
AINES (la mayoría)	
Alcohol	

FÁRMACOS RECOMENDADOS:

Almagato, ranitidina, famotidina, pantoprazol, verapamilo, diltiazem, nitroglicerina, furosemida, digoxina, captopril, propranolol, atenolol, losartan, diazepam, imipramina, levodopa, amoxicilina, eritromicina, cloxacilina, miconazol, paracetamol, codeína, diclofenaco, ibuprofeno, difenhidramida.

19.3. Tratamiento antiagregante plaquetario.

- 1) **Acido acetil salicílico.** Inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa plaquetaria, acción que persiste durante toda la vida de la plaqueta (4-6 días). De esta forma se produce una disminución de la síntesis de tromboxano A2 que es un agregante plaquetario.

- 2) **Dipiridamol.** Inhibe la fosfodiesterasa, con lo cual se produce una disminución de la conversión del AMP cíclico plaquetario en ADP (que es un agregante plaquetario).
- 3) **Ticlopidina y clopidogrel.** Inhiben la agregación plaquetaria dependiente de ADP.
- 4) **Nuevos inhibidores de la GP IIb/IIIa:** Abciximab, tirofiban, eptifibatide.

TEMA 20. TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.

20.1. Tipos de trasplantes.

- 1) **Singénico:** el donante y el receptor son genéticamente idénticos.
- 2) **Alogénico:** el donante y el receptor son genéticamente diferentes aunque HLA compatibles.
- 3) **Autólogo:** del propio paciente.

20.2. Selección de pacientes.

En general no se trasplanta a personas de más de 60 años, por presentar mayor incidencia y gravedad de enfermedad injerto contra huésped. La edad se puede ampliar hasta 70 años en casos seleccionados de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

Tipos de enfermedades:

- 1) **Genéticas.** Inmunodeficiencias, talasemia mayor, drepanocitosis, anemia aplásica congénita, síndrome de Blackfan-Diamond, síndrome de Kostmann, granulomatosis crónica, síndrome de Chediak-Higashi, enfermedades por almacenamiento. El trasplante debe ser alogénico.
- 2) **Anemia aplásica.** Debe hacerse alotrasplante.
- 3) **Enfermedades malignas.** Leucemias, linfomas no hodgkinianos, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos. El trasplante puede ser alogénico o autólogo.

20.3. Selección de donantes.

Personas histocompatibles con el paciente según el sistema HLA (MIR 01-02, 111); no es necesaria la compatibilidad eritrocitaria.

Dentro de una familia pueden existir cuatro haplotipos (conjunto de genes del cromosoma 6 que codifican antígenos del sistema HLA), dos procedentes del padre y dos de la madre, por lo que para un paciente dado, cada hermano tiene una posibilidad entre cuatro de ser idéntico genéticamente.

La tipificación se realiza a nivel molecular para 6Ag en cada haplotipo, los tres de clase I (A, B y C) y los más polimórficos de la clase II (DRB1, DRB3 o 4 y DQB1), de forma que para que un donante sea idéntico debe compartir los doce alelos. Se pueden aceptar donantes no idénticos si las diferencias se limitan a uno o dos loci.

Se realizan, bajo anestesia general, múltiples aspirados de médula de cresta ilíaca, hasta una cantidad de 0,5 a 1 litro.

20.4. Preparación del paciente.

Excepto en los casos de inmunodeficiencia severa, es preciso realizar un tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del trasplante por parte del sistema inmunitario del receptor. Asimismo se aconseja evitar las transfusiones sanguíneas previas a un posible receptor, para evitar la sensibilización antigénica.

Entre los regímenes inmunosupresores destaca el busulfan, la ciclofosfamida y la irradiación corporal total. Por encima de los 60 años se pueden utilizar regímenes de acondicionamiento no mieloablativos.

Tras el acondicionamiento inmunosupresor se realiza la infusión intravenosa de la médula ósea del donante, necesitándose entre 2 y 4 semanas para que la nueva médula ósea comience a funcionar adecuadamente; este tiempo puede reducirse a 1 ó 2 semanas con el uso de factores de crecimiento granulocitario o gránulomonocitario (MIR 96-97, 33).

Se deben realizar transfusiones de plaquetas para mantener una cifra superior a 20.000/mm³, de hemáties para mantener el hematocrito por encima del 25% y de granulocitos sólo en casos

de infecciones refractarias a tratamiento antibiótico en pacientes neutropénicos severos.

20.5. Complicaciones.

- 1) **Rechazo del injerto.** Es un problema que ocurre fundamentalmente en la aplasia y menos en las leucemias, probablemente porque en las leucemias la inmunosupresión es mayor. Además del rechazo, el fracaso del injerto puede ser debido a defectos o escasez de células pluripotenciales infundidas, microambiente medular defectuoso o susceptibilidad de las nuevas células a los agentes etiológicos de la enfermedad del receptor.
- 2) **Infecciones.** Ver capítulo de enfermedades infecciosas.
- 3) **Enfermedad venooclusiva hepática.**
- 4) **Enfermedad injerto contra huésped aguda.** Por acción de linfocitos T del injerto contra tejidos del receptor en el trasplante alogénico (MIR 02-03, 63). Se manifiesta inicialmente por afección cutánea y luego intestinal y hepática. Entre los medicamentos utilizados frente a esta complicación se encuentran el metotrexate, esteroides, ciclosporina, tacrólimo, micofenolato mofetilo, GAT (gammaglobulina antitimocito) y ACMO (anticuerpos monoclonales). Esta complicación se observa aproximadamente en la mitad de los casos.
- 5) **Enfermedad injerto contra huésped crónica.** Aparece en la cuarta parte de los pacientes y afecta a piel, ojo, boca, esófago, intestino, hígado y pulmón, con alteraciones histológicas similares a las conectivopatías. En su tratamiento se utilizan esteroides, globulina antitimocítica, ciclosporina o talidomida.
- 6) **Recurrencia de la leucemia.** Es más frecuente en pacientes que no sufren manifestaciones de enfermedad injerto contra huésped, lo que habla a favor de un efecto antileucémico del injerto (MIR 96-97, 35; MIR 04-05, 111).

- 2) **Sangre periférica.** Tiene una mayor velocidad de prendimiento del injerto. Con la utilización de QT y/o factores de crecimiento se consiguen movilizar precursores hematopoyéticos (células CD 34) de la médula ósea a la sangre periférica, que pueden criopreservarse durante años tras su extracción.

20.7. Uso clínico de factores de crecimiento hemopoyético.

- 1) **G-CSF y GM-CSF** (Factores de crecimiento granulocitario y gránulo-monocitario)
 - Movilización de células madre de médula ósea a sangre periférica.
 - Neutropenia post-QT y otras (neutropenia cíclica, síndrome de Kostmann, SMD).
 - SIDA.
- 2) **Eritropoyetina** (MIR 00-01, 103; MIR 01-02, 115).
 - Anemia de la insuficiencia renal.
 - Anemia del cáncer.
 - Anemia por QT.
 - SMD.
 - Para disminuir necesidad transfusional.

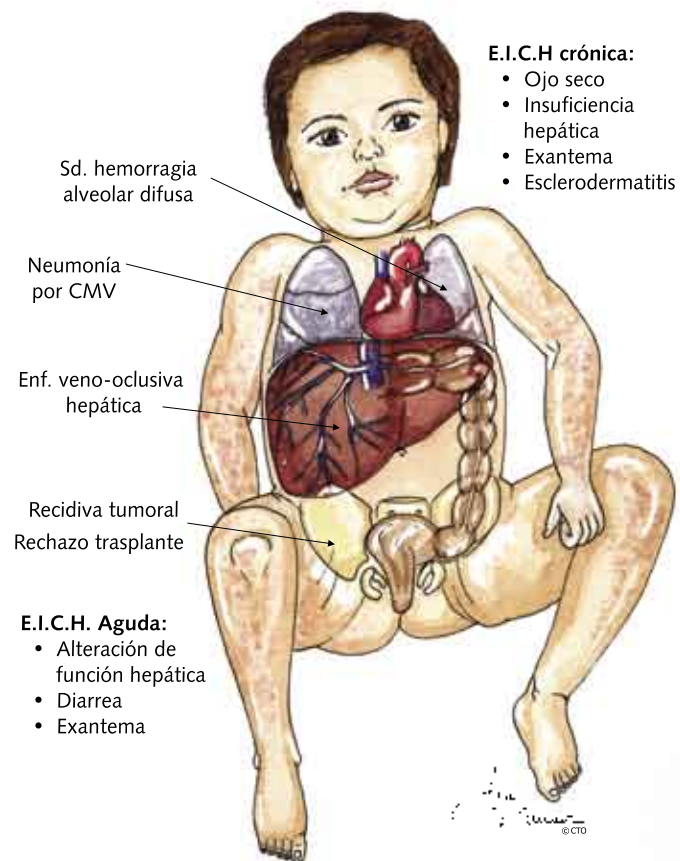


Figura 33. Complicaciones del TMO.

20.6. Fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos.

- 1) **Cordón umbilical.** Su principal aplicación es para pacientes que precisan trasplante alogénico y no tienen donantes familiares. Presenta menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (MIR 00-01, 104).