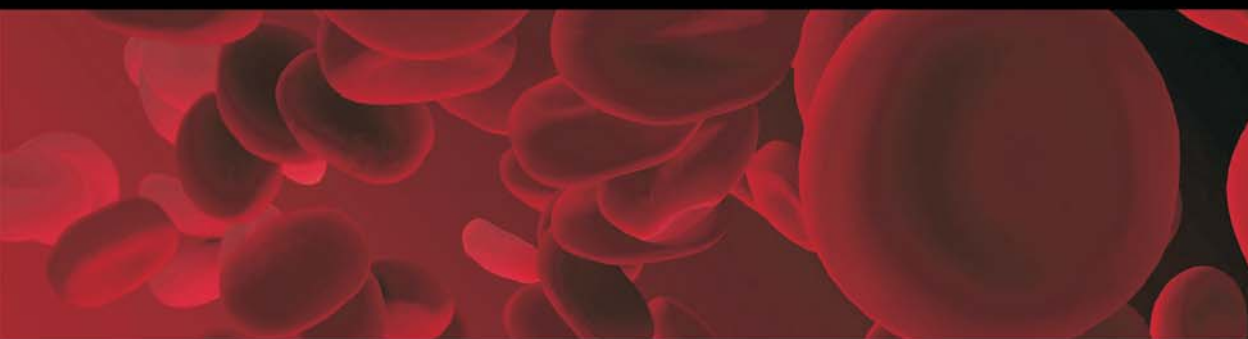




Con apoyo electrónico en Internet

HEMATOLOGÍA

Diagnóstico y tratamiento



Chris S. R. Hatton
Nevin C. Hughes-Jones
Deborah Hay
David Keeling

Hematología

Diagnóstico y tratamiento



EL LIBRO MUERE CUANDO LO FOTOCOPIA

AMIGO LECTOR:

La obra que usted tiene en sus manos posee un gran valor.

En ella, su autor ha vertido conocimientos, experiencia y mucho trabajo. El editor ha procurado una presentación digna de su contenido y está poniendo todo su empeño y recursos para que sea ampliamente difundida, a través de su red de comercialización.

Al fotocopiar este libro, el autor y el editor dejan de percibir lo que corresponde a la inversión que ha realizado y se desalienta la creación de nuevas obras. Rechace cualquier ejemplar “pirata” o fotocopia ilegal de este libro, pues de lo contrario estará contribuyendo al lucro de quienes se aprovechan ilegítimamente del esfuerzo del autor y del editor.

La reproducción no autorizada de obras protegidas por el derecho de autor no sólo es un delito, sino que atenta contra la creatividad y la difusión de la cultura.

Para mayor información comuníquese con nosotros:



Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.

Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100
México, D.F.

Editorial El Manual Moderno (Colombia), Ltda

Carrera 12-A No. 79-03/05
Bogotá, D.C.

Hematología

Diagnóstico y tratamiento

Primera edición en español
de la novena en inglés

Chris S.R. Hatton

FRCP, FRCPath
Consultant Haematologist
Department of Haematology
The John Radcliffe Hospital, Oxford

Nevin C. Hughes-Jones

DM, PhD, MA, FRCP, FRS
Former Member of the Scientific Staff
Medical Research Council's Molecular Immunopathology Unit,
and of the Department of Pathology, University of Cambridge, Cambridge

Devora Hay

MRCP, FRCPath
Wellcome Trust Clinical Training Fellow
MRC Molecular Haematology Unit
Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford

David Keeling

MD, FRCP, FRCPath
Consultant Haematologist
Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre, Oxford

Traducido por:

Biol. Juan Roberto Palacios Martínez
Universidad Autónoma de Baja California

Revisión técnica:

Dr. Arturo Calderón López
Facultad de Estudios Superiores Iztacala,
Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Jacqueline Calderón García
Médico residente de segundo año, Medicina Interna,
Hospital Centro Médico ISSEMyM

Editor responsable:

Dr. Carlos A. Mendoza Murillo
Editorial El Manual Moderno



Manual Moderno®

Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
Av. Sonora 206 Col. Hipódromo, C.P. 06100 México, D.F.

Editorial El Manual Moderno, (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá, DC

Nos interesa su opinión,
comuníquese con nosotros:



Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,
Av. Sonora núm. 206,
Col. Hipódromo,
Deleg. Cuauhtémoc,
06100 México, D.F.



(52-55)52-65-11-00



info@manualmoderno.com
quejas@manualmoderno.com

IMPORTANTE

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general en la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguro que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Título original de la obra:

Lecture Notes. Haematology, 9th edition.

Copyright © 2013 by John Wiley & Sons, Ltd.

ISBN: 978-0-470-67359-1

Hematología. Diagnóstico y tratamiento

D.R. © 2014 por Editorial El Manual Moderno, S.A de C.V.

ISBN: 978-607-448-363-5

ISBN: 978-607-448-364-2 versión electrónica

Miembro de la Cámara Nacional

de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

"All rights reserved. Authorised translation from the English language edition published by **John Wiley & Sons Limited**. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with **Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.** and is not the responsibility of **John Wiley & Sons Limited**. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, **John Wiley & Sons Limited**."

Todos los derechos reservados. Traducción autorizada de la edición en inglés publicada por **John Wiley & Sons Limited**. La responsabilidad de la traducción unicamente es de la **Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.** y no de **John Wiley & Sons Limited**. Ninguna parte de este libro podrá ser reproducida sin la autorización por escrito del titular del copyright original, **John Wiley & Sons Limited**."

Para mayor información sobre:

- Catálogo de producto
 - Novedades
 - Distribuciones y más
- www.manualmoderno.com



Manual Moderno®

es marca registrada de
Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V

Hematología : diagnóstico y tratamiento / Chris S.R. Hatton ... [y tres más] ; traducido por Juan Roberto Palacios Martínez. -- 1ª edición
-- México : Editorial El Manual Moderno, 2014.
157 páginas : ilustraciones ; 23 cm.

Traducción de Lecture notes : Haematology -- 9th edition

Incluye índice

ISBN 978-607-448-363-5

ISBN 978-607-448-364-2 (versión electrónica)

1. Sangre -- Enfermedades -- Diagnóstico. 2. Sangre -- Enfermedades -- Tratamiento. 3. Hematología. I. Hatton, Chris S.R. II. Palacios Martínez, Juan Roberto, traductor.

616.15-scdd21

Biblioteca Nacional de México

Director editorial y de producción:
Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora asociada:
Lic. Vanessa Berenice Torres Rodríguez

Adaptación de portada:
DP. Cynthia Karina Oropeza Heredia

Contenido

Prefacio a la primera edición vi

Prefacio a la novena edición vii

1. Introducción a la hematopoyesis 1
2. Anemia: principios generales 10
3. Anemias hemolíticas 26
4. Trastornos de la síntesis de globinas 39
5. Trastornos relacionados con anomalías de los leucocitos 51
6. Estructura y función del tejido linfático 59
7. Linfomas: principios generales 65
8. Clasificación de los linfomas 73
9. Trastornos neoplásicos de células linfocíticas 76
10. Mieloma y otras paraproteinemias 87
11. Trastornos neoplásicos de células mielocíticas 93
12. Trasplante de médula ósea 104
13. Anemia aplásica y aplasia eritrocítica pura 110
14. Hemostasis, sangrado anormal y tratamiento anticoagulante 114
15. Grupos sanguíneos y transfusión de sangre 132
16. Lecturas adicionales 143

Índice 147

Apoyo electrónico

Este libro se acompaña de un recurso electrónico en web a través del sitio:

www.manualmoderno.com/hatton

El recurso electrónico consta de:

- Preguntas interactivas de opción múltiple para cada capítulo

Prefacio

a la primera edición en inglés

Este texto tiene el objetivo de proporcionar el conocimiento básico de los aspectos clínicos y de laboratorio de las enfermedades hematológicas y transfusión sanguínea. En términos generales, el contenido es similar al del curso que se imparte a los estudiantes de medicina en el *Department of Haematology* de la St. Mary's Hospital Medical School. Las referencias se citan de tal modo que quienes necesiten ampliar su conocimiento sobre cualquier campo específico puedan hacerlo. La mayoría de los libros y revistas que se mencionan suelen encontrarse en todas las bibliotecas.

Al final de cada capítulo se presentan objetivos de aprendizaje al estudiar cada enfermedad. Estos objetivos tienen dos fines. Primero, facilitan el proceso de aprendizaje, dado que la adquisición, retención y recordación de los datos mejoran mucho si los hechos y conceptos se centran alrededor de un objetivo específico. En segundo lugar, muchos objetivos se relacionan de cerca con los problemas

prácticos que se encuentran en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Por ejemplo, los objetivos “comprender el método para diferenciar la anemia megaloblástica debida a deficiencia de vitamina B12 de la debida a deficiencia de folato” y “entender la base para la diferenciación de la leucemia en las formas aguda y crónica con base en el cuadro clínico y los datos de sangre periférica” son problemas prácticos que se encuentran con frecuencia en el laboratorio de hematología. Un punto de interés más inmediato para el estudiante es que los examinadores que plantean preguntas de opción múltiple o abiertas estarán evaluando el mismo conocimiento que se requiere para cubrir los objetivos.

Quisiéramos agradecer a Prof. P.L. Mollison, Dr. P. Barkhan, Dr. I. Chanarin, Dr. G.J. Jenkins y Dr. M.S. Rose por sus críticas y sugerencias de gran utilidad durante la escritura del manuscrito, y a Mrs. Inge Barnett por mecanografiar los múltiples manuscritos y la versión final.

N.C. Hughes-Jones

Prefacio

a la novena edición en inglés

La ciencia y práctica de la hematología continúan avanzando a un ritmo extraordinario. Al mismo tiempo, el volumen de datos que los estudiantes de medicina deben asimilar en todas las disciplinas sigue creciendo. Por ello, nuestro objetivo al elaborar la presente edición de *Hematología* fue presentar un panorama general amplio de este diverso tema de un modo que promueva la comprensión de los conceptos de fisiopatología al tiempo que se ponen de relieve los aspectos más actuales de la práctica clínica.

El Dr. Sunil Wickramasinghe participó de manera activa en este libro desde su concepción en la década de 1970 hasta la octava edición. Su trágica muerte prematura en 2009 nos priva de un autor dotado y colega muy valioso. Su contribución se echa mucho de menos.

Hemos tenido la fortuna de contar con la ayuda de muchos de nuestros colegas de

clínica para esta edición: nuestro especial agradecimiento al Dr. Karthik Ramasamy y al Dr. Adam Mead, ambos de hospitales de la Oxford University, por su amabilidad de revisar los capítulos sobre mieloma y cánceres mielocíticos, respectivamente. Como en ediciones previas, también damos gracias al Professor Kevin Gatter, del *Nuffield Department of Clinical and Laboratory Sciences*, University of Oxford, por su generosa aportación de muchas de las micrografías usadas en el texto.

Como siempre, estamos en deuda con los lectores que dedicaron tiempo para darnos valiosa realimentación sobre ediciones previas. Esperamos que esta novena edición de *Hematología. Diagnóstico y tratamiento*, constituya una primera aproximación útil a esta fascinante área de la medicina.

Chris S.R. Hatton

Nevin C. Hughes-Jones

Deborah Hay

David Keeling

Introducción a la hematopoyesis

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender el proceso de formación de las células sanguíneas
- ✓ Entender el concepto de célula madre
- ✓ Identificar el proceso de especificación del linaje de las células sanguíneas
- ✓ Reconocer los diferentes tipos de células sanguíneas maduras
- ✓ Conocer el funcionamiento normal de cada tipo de célula madura en la sangre

¿Dónde se forma la sangre?

En condiciones normales, la sangre se forma en una fase temprana del proceso de embriogénesis y las células madre hematopoyéticas se originan en el mesodermo paraaórtico del embrión. Eritrocitos primitivos, precursores de plaquetas y macrófagos se producen de modo inicial en la vasculatura del saco vitelino extraembrionario, antes de que el principal sitio de hematopoyesis se desplace al hígado fetal alrededor de las semanas 5 a 8 de la gestación. El hígado es todavía la principal fuente de sangre en el feto hasta poco antes del nacimiento, aunque la médula ósea comienza a tener actividad hematopoyética ya desde la semana 10 de la gestación.

Después del nacimiento, la médula ósea es el único sitio de la hematopoyesis en los individuos sanos. Durante los primeros años de vida, casi todas las cavidades medulares contienen médula roja, hematopoyética, pero ésta disminuye con el tiempo de modo que la hematopoyesis del adulto se limita a la médula de vértebras, pelvis, esternón y extremos proximales de fémures y húmeros, con contribuciones menores de los huesos del cráneo, costillas y omóplatos.

Aunque los sitios de hematopoyesis en el adulto son por tanto relativamente limitados, otros sitios conservan su capacidad de producir células sanguíneas, si es necesario. En caso de que aumente el impulso hematopoyético (como en las anemias hemolíticas crónicas y los trastornos mieloproliferativos crónicos), el tejido hematopoyético se expande y puede extenderse hasta cavidades medulares que, en condiciones normales, no llevan a cabo la hematopoyesis en el adulto. También es posible que en hígado y bazo del

adulto se formen focos de tejido hematopoyético (la denominada hematopoyesis extramedular).

Células madre hematopoyéticas

El proceso de hematopoyesis implica tanto la especificación de linajes de células sanguíneas individuales como la proliferación celular para mantener cantidades adecuadas de células circulantes durante toda la vida. Esto es posible gracias a las propiedades únicas de las células madre hematopoyéticas (CMH).

A largo plazo, las CMH de la médula ósea son capaces de autorrenovarse y diferenciarse en las progenitoras de linajes sanguíneos individuales. Las células progenitoras de linajes individuales sufren varios procesos de división y diferenciación a fin de producir poblaciones de células sanguíneas maduras. Este proceso puede representarse como una jerarquía de células, en la cual las CMH dan origen a poblaciones de células precursoras, que a su vez generan células cada vez más especializadas en producir un solo tipo de célula sanguínea madura (figura 1-1). En consecuencia, la progenie inmediata de las CMH son las células progenitoras multipotentes, con capacidad limitada de autorrenovación pero que no pierden la capacidad de diferenciarse en todos los linajes de células sanguíneas. Aunque no es seguro aún cómo son exactamente los precursores ulteriores restringidos en linaje, el concepto de diferenciación secuencial e irreversible tiene amplia aceptación. En la figura 1-1 se observa que la CMH da origen a dos linajes principales: el linaje linfocítico, en el cual una progenitora linfática común produce linfocitos B y T, y el linaje mielocítico, con un progenitor

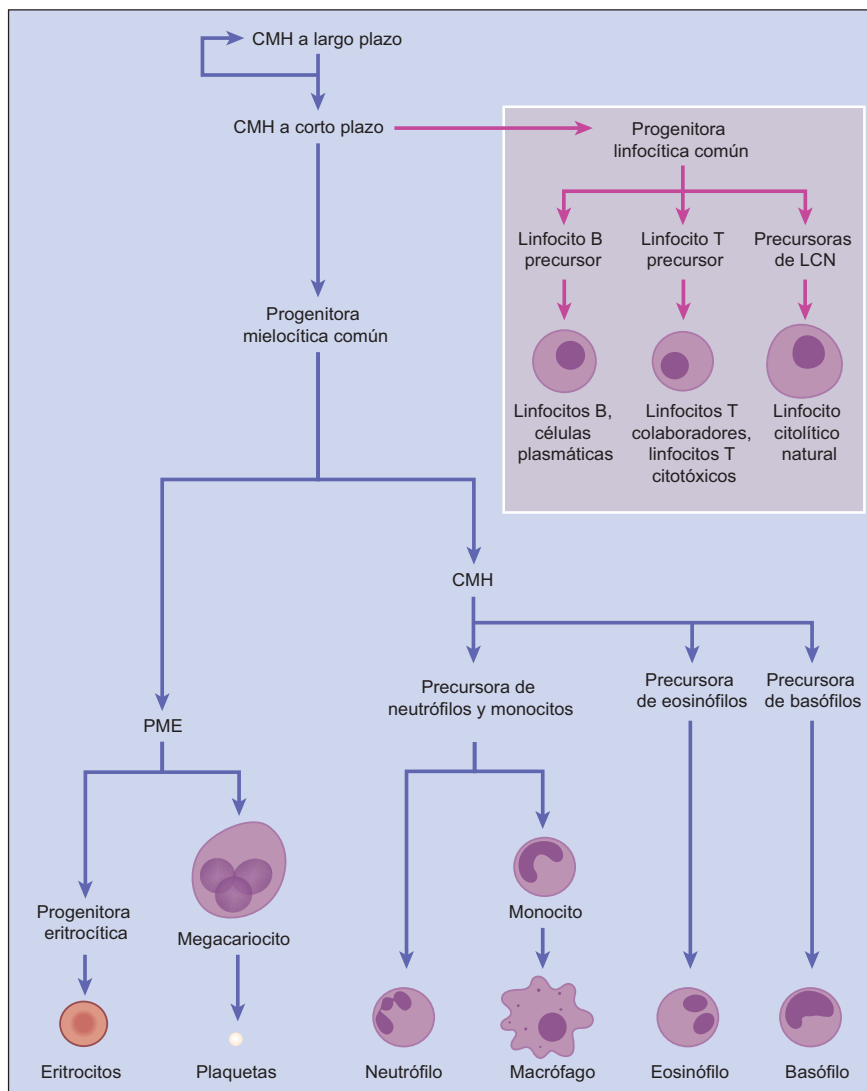


Figura 1-1. Representación esquemática del proceso de la hematopoyesis. Las células madre multipotentes dan origen a linajes linfocítico (rosado) y mielocítico (azul). El linaje mielocítico se divide a su vez en linajes granulocítico, eritrocítico y megacariocítico. A medida que este proceso de diferenciación avanza, las células experimentan mayor especialización funcional y pierden su multipotencia. Abreviaturas: CMH, célula madre hematopoyética; PME, progenitora de megacariocitos/células eritrocíticas; PGM, progenitora de granulocitos y macrófagos; LCN, linfocito citolítico natural.

mielocítico común que libera eritrocitos, granulocitos y plaquetas. La división de la hematopoyesis en los compartimientos mielocítico y linfocítico es fundamental para comprender las enfermedades hematológicas.

El proceso de la hematopoyesis delineado tiene varias ventajas. Primero, hace posible la expansión celular masiva, necesaria para mantener una población adecuada de células sanguíneas maduras.

También implica que la producción de cada tipo de célula sanguínea madura puede controlarse de manera individual, tras ajustar la producción a los requerimientos fisiológicos específicos. Por último, necesita relativamente poca actividad proliferativa de las CMH a largo plazo, lo cual reduce al mínimo el riesgo de mutaciones en estas células cruciales durante la duplicación del DNA y la división celular.

Las CMH se descubrieron y definieron en términos funcionales en experimentos que demostraron que un subconjunto de células de la médula ósea produce células sanguíneas de todos los linajes cuando se trasplanta a ratones sometidos a radiación letal. En trabajos ulteriores se han usado marcadores de superficie celular y técnicas de citometría de flujo (capítulo 5) para definir esta población: la positividad para el marcador de superficie celular CD34 combinada con negatividad para CD38 describe una población de células que también es capaz de regenerar todos los linajes celulares a partir de la médula ósea. El marcador de superficie celular CD34 se emplea asimismo para aislar células multipotentes y con capacidad de autorrenovación para el trasplante de células madre.

Diferenciación de células sanguíneas

Se halla aún bajo investigación el modo preciso en que se determina el linaje final de células progenitoras en diferenciación. Se ha aducido que factores intrínsecos de la CMH misma, como fluctuaciones estocásticas en factores de transcripción, podrían dirigir la especificación del linaje. Sin embargo, también se sabe que la regulación correcta de CMH y células progenitoras requiere su interacción con factores extrínsecos, como células no hematopoyéticas en el nicho de la médula ósea (p. ej., células endoteliales y progenitoras osteoblásticas). Las CMH y las células progenitoras no se distribuyen al azar en la médula, sino que existen en proximidad ordenada respecto de las células mesenquimatosas y endoteliales y la vasculatura. Por lo tanto, es probable que la señalización a partir de estas células no hematopoyéticas, más indicios fisicoquímicos como hipoxia y gasto sanguíneo, influyan en la actividad transcripcional y el destino de las CMH.

Mielopoyesis

La señalización a través de factores de crecimiento medulares como el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) es esencial para la supervivencia y proliferación de las células medulares. También se sabe que la especificación del linaje mielocítico exige la interacción de una serie de factores de transcripción específicos, incluidos C/EBP α , factor de unión central y c-Myb. Además de ser esenciales para la formación normal de células mielocíticas, cada vez resulta más claro que la identificación de estos factores y otros similares es

esencial para comprender enfermedades medulares como la leucemia mielocítica aguda (capítulo 11).

La separación de los componentes eritrocítico y megacariocítico de la mielopoyesis requiere la acción de los factores de transcripción GATA1, NF-E2 y SCL, y la señalización a través de los factores de crecimiento trombopoyetina y eritropoyetina.

Granulocitos y su función

Desde el punto de vista morfológico, los mieloblastos son las primeras células granulocíticas reconocibles. Son grandes y tienen cromatina nuclear abierta (figura 1-2a). Las fases sucesivas de la maduración de un mieloblasto hasta granulocitos neutrófilos circulantes se denominan promielocitos (figura 1-2b), mielocitos neutrófilos (figura 1-2c), metamielocitos neutrófilos y células en banda neutrófilas (o cayados neutrófilos). Se experimenta división celular en mieloblastos, promielocitos y mielocitos, pero por lo regular no en metamielocitos y células en banda.

El proceso de maduración del linaje neutrófilo se caracteriza por disminución de tamaño de la célula, junto con adquisición de gránulos que contienen agentes esenciales para su actividad microbicida. El núcleo también comienza de manera gradual a adoptar su forma segmentada característica (figura 1-3).

Los neutrófilos maduros tienen la capacidad de movilizarse a zonas de inflamación (quimiotaxia), donde se marginan en la luz del vaso y pasan a los tejidos por interacción con selectinas, integrinas y otras moléculas de adhesión celular. Una vez cebadas (marcadas) por citocinas como TNF α e IFN β , los neutrófilos son capaces de fagocitar microorganismos opsonizados, y destruirlos tras verter su contenido intracelular tóxico. La liberación de especies reactivas de oxígeno (la "explosión respiratoria") aporta un sustrato para la enzima mieloperoxidasa (MPO), que entonces genera ácido hipocloroso, con efectos citotóxicos directos. Los gránulos de los neutrófilos también contienen una serie de sustancias antimicrobianas, incluidas defensinas, quimotripsina y gelatinasas.

Los eosinófilos (un subconjunto de granulocitos con gránulos que adoptan un tono rosado brillante en frotis de sangre teñidos con hematoxilina y eosina, HyE) tienen capacidad similar de fagocitar y destruir microorganismos, pero de manera característica se relacionan con la respuesta inmunitaria a la infección por parásitos. A menudo se encuentran en grandes cantidades en pacientes con alergia y atopia. Al parecer, la señalización por IL-5 es crítica para su diferenciación a partir de precursores de granulocitos.

Los basófilos son los granulocitos menos comunes. Contienen gránulos citoplásmicos muy notorios en la tinción con HyE, los cuales poseen reservas de

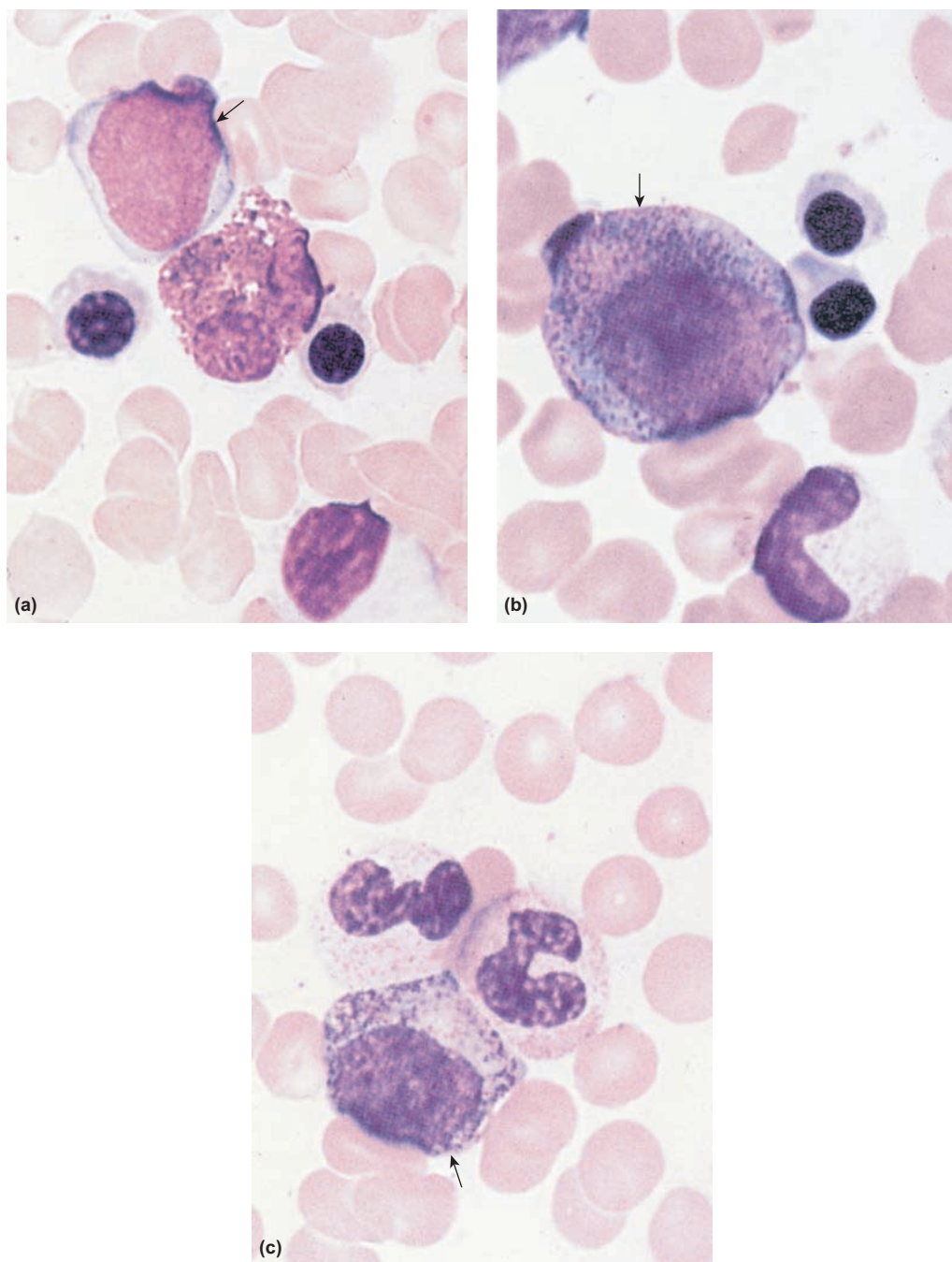


Figura 1-2. Precursoras de neutrófilos de la médula ósea normal. (a) Mieloblasto (flecha); las otras células nucleadas cerca del mieloblasto son un granulocito eosinófilo (centro) y dos eritroblastos policromáticos. (b) Promielocito (flecha); las otras células nucleadas son dos eritroblastos policromáticos y un metamielocito neutrófilo. (c) Mielocito neutrófilo (flecha); hay dos células en banda neutrófilas adyacentes al mielocito.

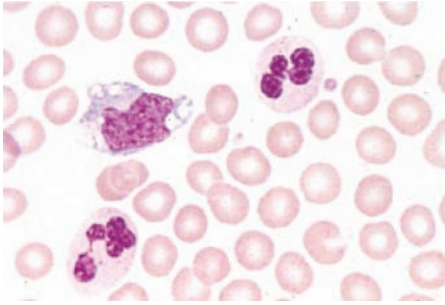


Figura 1-3. Monocito y dos granulocitos neutrófilos; el monocito tiene citoplasma vacuolado gris azulado pálido.

histamina y heparina, así como enzimas proteolíticas. Participan en diversas reacciones inmunitarias e inflamatorias, pero es raro identificar una notable elevación o depresión de sus concentraciones en trastornos reactivos específicos.

Monocitopoyesis y función de los monocitos

Las clases de células pertenecientes al linaje de monocitos y macrófagos son, en orden creciente de madurez, monoblastos, promonocitos, monocitos medulares, monocitos sanguíneos y macrófagos tisulares. Su síntesis se encuentra bajo control parcial de la actividad de GM-CSF. Desde el punto de vista funcional, los monocitos tienen diversas actividades inmunitarias, como precursores de macrófagos tisulares y células dendríticas, y sus funciones incluyen fagocitosis, presentación de anticuerpo a otras células inmunitarias y una contribución al medio de las citocinas. La fagocitosis de microorganismos y células recubiertas de anticuerpo (con sus fragmentos Fc expuestos) y complemento ocurre mediante la unión a receptores de Fc y C3b en la superficie de monocitos y macrófagos. Los hongos y bacterias no recubiertos de anticuerpo se fagocitan después de su unión a receptores de manosa en la superficie del fagocito. Como en el caso de los neutrófilos, en la destrucción de los microorganismos fagocitados por monocitos y macrófagos intervienen mecanismos dependientes de superóxido e independientes de O_2 .

Megacariocitos y función de las plaquetas

Los megacariocitos son las células que dan origen a las plaquetas. Durante la formación de los megacariocitos, promovida por el factor de crecimiento trombopoietina (TPO), el DNA se duplica sin división celular. Esto da lugar a la generación de células multinucleadas muy grandes y poliploides. En la

figura 1-4 se presenta un megacariocito maduro. Se forman grandes cantidades de plaquetas a partir del citoplasma de cada megacariocito maduro, que se descargan con rapidez de forma directa en los sinusoides medulares. Los macrófagos fagocitan a continuación al megacariocito “desnudo” que queda.

La TPO es el regulador clave de la producción normal de plaquetas. Esta proteína, producida en el hígado, se une a receptores de TPO en la membrana del megacariocito. La señalización descendente por mecanismos como la vía JAK/STAT hace posible el aumento de la ploidía de los megacariocitos, y también la maduración citoplásmica de tal modo tal que se liberan grandes cantidades de plaquetas. Asimismo, la TPO es capaz de unirse a la superficie de las plaquetas mismas; de esta manera, cuando las concentraciones de plaquetas son elevadas, la TPO se secuestra en las membranas plaquetarias, con lo que queda menos disponible para actuar en los megacariocitos a fin de promover la ulterior producción de plaquetas. De esta forma se crea un ciclo de realimentación negativa (retroinhibición) que mantiene las concentraciones plaquetarias dentro de límites estables.

La función fundamental de las plaquetas es la hemostasia primaria, a través de sus interacciones con factor de von Willebrand y el colágeno expuesto de las superficies endoteliales dañadas (capítulo 14).

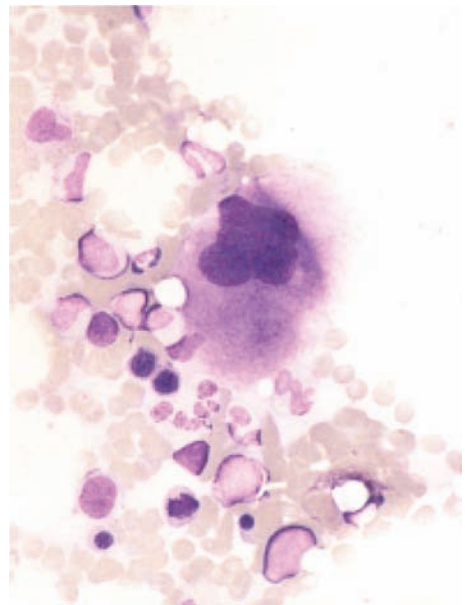


Figura 1-4. Megacariocito maduro (centro). Éste es una célula muy grande con un solo núcleo lobulado. Compárese el tamaño del megacariocito con el de las otras células nucleadas medulares de esta figura.

Eritropoyesis y función de los eritrocitos

La especificación del linaje eritrocítico requiere una interacción equilibrada entre factores de transcripción GATA1 y otros factores de transcripción hematopoyéticos, como PU.1 y FOG1. Una vez que los precursores eritrocíticos se asignan a un linaje, ocurre su expansión, favorecida en buena medida por señalización a través del receptor de eritropoyetina.

La hormona eritropoyetina se expresa en mayor proporción en las células del intersticio cortical de los riñones, donde su transcripción se

modula en respuesta a la hipoxemia. El factor de transcripción llamado **factor inducible por hipoxia** (HIF-1) se libera de células expuestas a condiciones hipoxémicas y promueve la expresión del gen para la eritropoyetina. De este modo, se dispone de mayores concentraciones de dicha hormona a fin de interactuar con el receptor de Epo en las membranas de las progenitoras de eritrocitos, lo que activa una cascada de transducción de señales específica del linaje eritrocítico y causa una mayor proliferación y diferenciación terminal de células eritrocíticas.

En la figura 1-5 se ilustra la diferenciación y maduración de células eritroides desde el punto de vista morfológico. Los proeritroblastos son

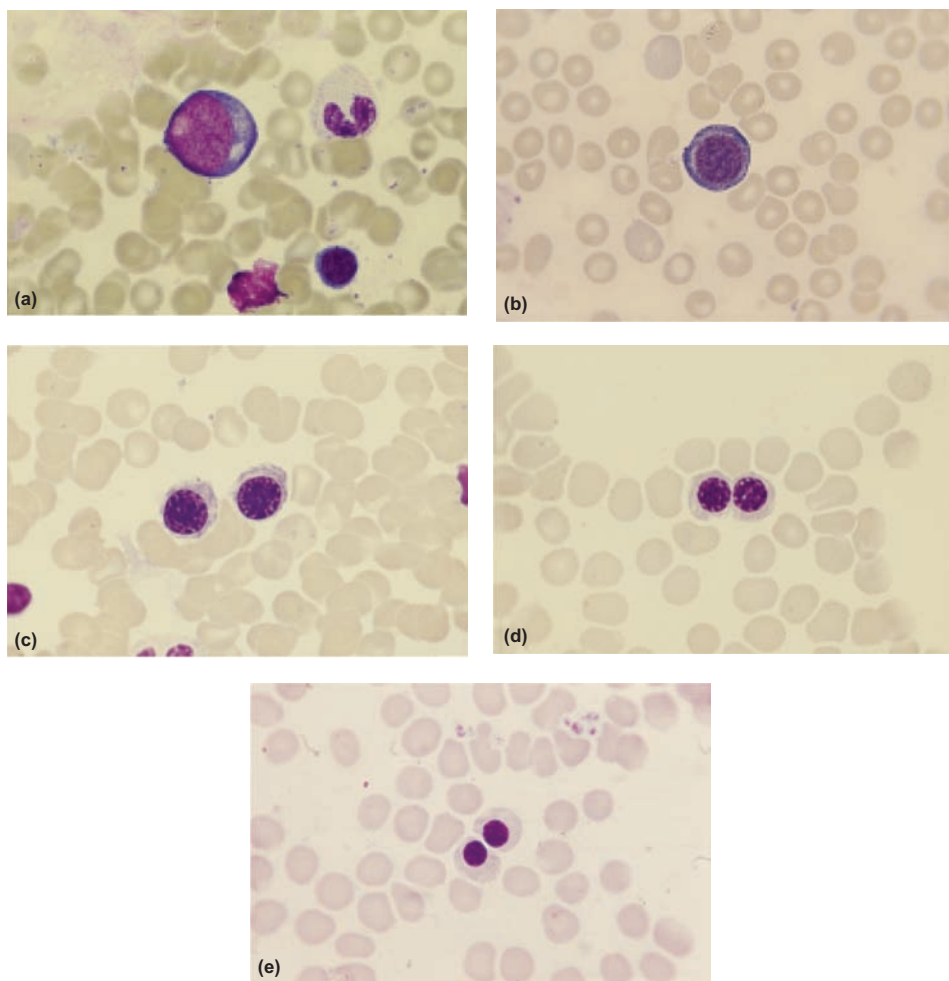


Figura 1-5. (a) Proeritroblasto, (b) normoblasto basófilo, (c) dos normoblastos policromáticos tempranos, (d) dos normoblastos policromáticos tardíos y (e) dos normoblastos policromáticos tardíos más maduros. La cromatina condensada en el normoblasto basófilo es ligeramente más gruesa que en el proeritroblasto. Los núcleos de los normoblastos policromáticos tardíos contienen grandes masas de cromatina condensada.

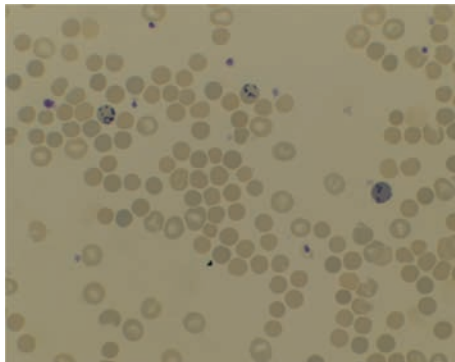


Figura 1-6. Reticulocitos en sangre periférica con tinción supravital a base de azul de cresilo brillante. Nótese el retículo de los ribosomas precipitados.

progenitores eritrocíticos tempranos presentes en la médula ósea, reconocibles por su gran tamaño, citoplasma que se tiñe de azul oscuro y nucleolos y cromatina nuclear dispersados. Conforme las células maduran se hacen más pequeñas, con menos citoplasma basófilo (figura 1-5). La división celular continúa hasta que las células alcanzan la etapa de normoblasto policromático tardío, momento en el cual las células expulsan su núcleo. En este punto se denominan reticulocitos (figura 1-6) y se liberan desde la médula ósea hacia la sangre periférica. Los reticulocitos se distinguen por su tamaño un poco mayor y su tinción azulada, que contrasta con lo observado en los eritrocitos maduros. Después de uno o dos días en la circulación, los reticulocitos pierden sus ribosomas restantes y se convierten en eritrocitos maduros.

La función de los eritrocitos es transportar oxígeno, unido a la parte hem de la hemoglobina, desde los pulmones hasta los tejidos periféricos. Los detalles de la estructura y función de la hemoglobina (y las enfermedades que resultan de los trastornos en estos atributos) se presentan en el capítulo 4.

Linfopoyesis

La estructura y función del tejido linfático son el tema del capítulo 6. Se presupone que las células linfáticas se originan en células progenitoras multilinfáticas en la médula ósea fetal. Aunque su caracterización es incompleta, estas progenitoras tienen al parecer marcadores de superficie celular CD45 y CD7. Se ha demostrado que el factor de transcripción Ikaros (Ícaro) es esencial para la

linfopoyesis en modelos murinos; Pax5 es uno de varios factores de transcripción necesarios para el desarrollo de los linfocitos B, mientras que la señalización por GATA3 y Notch es esencial para la maduración de linfocitos T.

El desarrollo de los linfocitos B comienza en el hígado y la médula ósea fetales. En esas áreas, los linfocitos B progenitores se transforman en prelinfocitos B (definidos por la presencia de la cadena μ citoplásmica del receptor del linfocito B) y luego en linfocitos B maduros. Durante este tiempo, los genes para las cadenas ligera y pesada de la inmunoglobulina se reconfiguran, lo cual permite la producción de inmunoglobulinas con una amplia gama de especificidades antigénicas. La ulterior maduración de los linfocitos B requiere la exposición de antígeno en los ganglios linfáticos y otros tejidos linfáticos secundarios; el linfocito B maduro tiene la capacidad de reconocer antígenos ajenos y producir grandes cantidades de inmunoglobulina específica.

En contraste, los linfocitos T se producen en el timo, hacia donde se desplazan progenitoras de linfocitos desde el hígado fetal al principio de la gestación. Estos linfocitos T inmaduros incipientes no expresan CD4 ni CD8 y sufren reconfiguración de los genes para el receptor del linfocito T (RLT) a fin de permitir la expresión de dicho receptor en la superficie celular. Como en el caso de la inmunoglobulina de superficie o receptor del linfocito B, el proceso de reconfiguración genera una vasta colección de RLT potenciales, con la capacidad de reconocer una amplia gama de antígenos diferentes. Durante el proceso de maduración, los linfocitos T adquieren marcadores de superficie celular CD4 y CD8 (timocitos doblemente positivos) y experimentan un proceso de selección positiva para asegurar la supervivencia sólo de aquellos que son capaces de interactuar de modo adecuado con moléculas MHC en células presentadoras de antígeno. Los linfocitos T que interactúan con MHC clase I se convierten en positivos para CD8 sólo, mientras que aquellos que lo hacen con MHC clase II regulan de modo descendente su expresión de CD8 y se convierten en linfocitos T CD4. Una fase ulterior de selección negativa asegura que los linfocitos T que interactúan intensamente con "antígenos propios" en el timo sufran apoptosis.

Los linfocitos CD4+ se conocen como linfocitos T "colaboradores" (Th) y constituyen la mayor parte de la población circulante de linfocitos T. Entre sus funciones figura la de producir citocinas para promover una reacción inflamatoria en presencia del antígeno apropiado. Algunas de tales citocinas son interferón γ (de la clase Th1 de células

Cuadro 1-1. Secuencia de sucesos durante la diferenciación de los linfocitos B

Características	Pre-prelinfocito B	Prelinfocito B	Linfocito B inmaduro	Linfocito B maduro	Célula plasmática
Reconfiguración de los genes de cadenas pesadas	+	+	+	+	+
Reconfiguración de los genes de cadenas ligeras	-/+	+	+	+	+
Desoxinucleotidiltransferasa terminal	+	+/-	-	-	-
Expresión de cadenas μ citoplásmicas	-	+	-	-	-
Expresión de IgM (pero no IgD) de superficie	-	-	+	-	-
Expresión de IgM e IgD de superficie	-	-	-	+	-
Expresión de Ig citoplásmica	-	-	-	-	+
CD10	+	+	-	-	-
CD19 y CD20	+	+	+	+	+

CD4+) e interleucinas 4, 5 y 13 (del subconjunto Th2 de células CD4+). Entre los efectos de la producción de citocinas se incluyen producción del sistema de monocitos/macrófagos, promoción de la maduración de granulocitos e inducción de la síntesis de anticuerpos por linfocitos B.

Las células CD8+ son linfocitos T supresores/citotóxicos y constituyen alrededor de la cuarta

parte de los linfocitos T en la sangre periférica. Su función es destruir cualesquiera células que expresen un péptido al cual pueda unirse su RLT (p. ej., células infectadas por virus).

Una pequeña minoría de los linfocitos maduros se distingue de los linajes de células B y T. Son los linfocitos citolíticos naturales (LCN) o “células asesinas naturales” (NK), que intervienen en el

Cuadro 1-2. Secuencia de sucesos durante la diferenciación de los linfocitos T

Características	Prelinfocito T	Timocito temprano	Timocito intermedio	Timocito tardío	Linfocito T maduro
CD7	+	+	+	+	+
Desoxinucleotidiltransferasa terminal	-/+	+	+	-	-
Reconfiguración/delección de genes para RLT γ	-	+	+	+	+
Reconfiguración de los genes para RLT β	-	-	+	+	+
Reconfiguración de los genes para RLT α	-	-	-/+	+	+
CD2	-	-	+	+	+
CD3	-	+	+	+	+
CD4 y CD8	-	-	-/+	-	-
CD4 o CD8	-	-	-	+	+

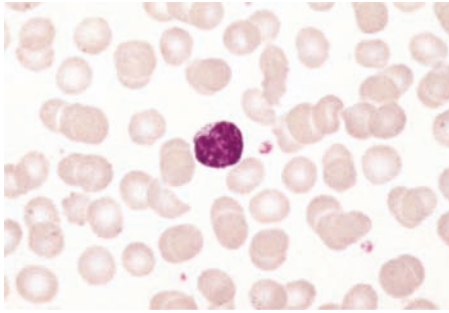


Figura 1-7. Linfocito pequeño en un frotis de sangre normal.

sistema inmunitario innato a través de efectos citotóxicos mediados por células.

Todas estas etapas del desarrollo de los linfocitos B y T tienen las características morfológicas de linfoblastos o linfocitos. Por lo tanto, la identificación de diferentes precursores de linfocitos no se basa en la morfología sino en propiedades como reactividad a determinados anticuerpos monoclonales, su estado de reconfiguración del gen de inmunoglobulina o RLT, y presencia de inmunoglobulina o RLT en la membrana de superficie (cuadros 1-1 y 1-2). En la sangre periférica, los linfocitos pueden ser pequeños y compactos (figura 1-7) o grandes con

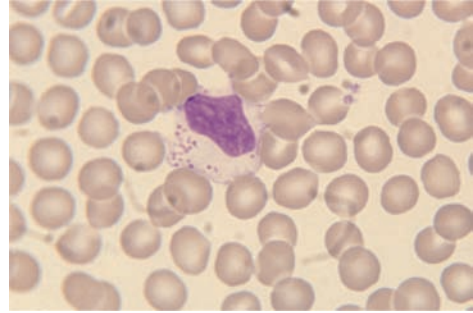


Figura 1-8. Linfocito grande con varios gránulos citoplásmicos azurófilos. Los linfocitos granulares grandes comprenden linfocitos T citotóxicos y linfocitos citolíticos naturales (LCN). *Fuente:* Cortesía de Dra. Barbara Bain.

gránulos citoplásmicos azurófilos (figura 1-8). Entre tales linfocitos granulares grandes se encuentran los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos citolíticos naturales.

En el cuadro 1-3 se resume la función de cada tipo celular maduro en la sangre periférica. Es la producción, el funcionamiento o la destrucción anómalos de estas células lo que constituye el estudio de la hematología clínica, y es la base del resto de este libro.

Cuadro 1-3. Principales funciones de las células sanguíneas

Tipo de célula	Principales funciones
Eritrocitos (glóbulos rojos)	Transporte de O_2 desde los pulmones hasta los tejidos (capítulos 2 y 4)
Granulocitos neutrófilos	Quimiotaxia, fagocitosis, destrucción de bacterias fagocitadas
Granulocitos eosinófilos	Todas las funciones de los neutrófilos enumeradas antes, células efectoras para daño dependiente de anticuerpos por parásitos metazoarios, regulación de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato (desactivación de histamina y leucotrienos liberados por basófilos y mastocitos)
Granulocitos basófilos	Hipersensibilidad de tipo inmediato mediada (los basófilos cubiertos de IgE reaccionan con antígeno específico y liberan histamina y leucotrienos), modulación de reacciones inflamatorias mediante la liberación de heparina y proteasas
Monocitos y macrófagos	Quimiotaxia, fagocitosis, destrucción de algunos microorganismos, presentación de antígeno, liberación de IL-1 y TNF que estimulan las células del estroma de la médula ósea a producir GM-CSF, M-CSF e IL-6
Plaquetas	Adhesión a tejido conectivo subendotelial, participación en la hemostasia primaria
Linfocitos	Fundamentales para las reacciones inmunitarias y la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos

Anemia: principios generales

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender el control normal de la producción de eritrocitos
- ✓ Entender los mecanismos de la anemia
- ✓ Reconocer los signos y síntomas de la anemia
- ✓ Explicar el modo en que la anemia puede clasificarse con base en la respuesta de reticulocitos o el tamaño de los eritrocitos
- ✓ Sugerir causas de las anemias microcítica, normocítica y macrocítica
- ✓ Familiarizarse con el metabolismo normal del hierro, la forma en que puede ocurrir la deficiencia de hierro y los métodos de su investigación
- ✓ Describir el modo en que tiene lugar la sobrecarga de hierro
- ✓ Detallar la fisiopatología y las características de laboratorio típicas de la anemia de las enfermedades crónicas
- ✓ Identificar el metabolismo normal de la vitamina B12 y el ácido fólico y conocer el desarrollo de la anemia megaloblástica
- ✓ Proponer algunas causas normoblásticas de la macrocitosis
- ✓ Comprender que el control deficiente de la producción de eritrocitos puede ocasionar policitemia

Anemia

La anemia se define como una concentración de hemoglobina (Hb) inferior al intervalo de referencia para la edad y el sexo del individuo. Es importante reconocer que un valor de hemoglobina “normal” varía entre personas de diferentes edades y géneros (cuadro 2-1). Los neonatos tienen en promedio una Hb cercana a 17 g/dL, que aumenta en las 24 h que siguen al nacimiento; los niños tienden a presentar concentraciones de hemoglobina normales más bajas que los adultos y en las mujeres los valores promedio normales son casi siempre menores que en los varones, un efecto atribuible a los andrógenos masculinos. Además, cambios fisiológicos como los observados en el embarazo también modifican de manera predecible la concentración de hemoglobina y deben tomarse en

consideración al interpretar la biometría hemática completa.

Síntomas y signos de anemia

Cuando la anemia aparece con lentitud, los síntomas relacionados a menudo son menores, dado que el organismo tiene tiempo para adaptarse al decremento de la hemoglobina. Esto implica mecanismos como el aumento del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) eritrocítico, que desplaza la curva de disociación de oxígeno a la derecha y posibilita un mayor suministro de O₂ a los tejidos (capítulo 4). También se activan mecanismos adaptativos cardiovasculares, en la forma de volumen sistólico y frecuencia cardíaca

Cuadro 2-1. Intervalos de referencia para valores de Hb

	Concentración de Hb (g/dL)
Sangre medular	13.5 a 20.5
Primer día de vida	15.0 a 23.5
Niños, 6 meses a 6 años	11.0 a 14.5
Niños, 6 a 14 años	12.0 a 15.5
Varones adultos	13.0 a 17.0
Mujeres adultas (no embarazadas)	12.0 a 15.5
Embarazadas	11.0 a 14.0

incrementados. Esta situación contrasta con la identificada en la anemia de inicio agudo, en la cual la falta de adaptación fisiológica produce signos y síntomas más notables a una concentración particular de hemoglobina. También son posibles signos y síntomas significativos a mayores concentraciones de Hb en individuos mayores con deterioro de las reservas cardiovasculares.

Entre los síntomas de anemia figuran lasitid, fatiga, disnea de esfuerzo, palpitaciones y cefalea; los pacientes mayores en quienes se afecta la reserva cardiovascular también pueden sufrir angina y claudicación intermitente. Algunos signos físicos son palidez, taquicardia, presión del pulso amplia, soplos y, en casos graves, insuficiencia cardíaca congestiva.

Siempre debe investigarse el trastorno original de la anemia; ésta no constituye un diagnóstico final por sí misma, sino una manifestación potencial de múltiples estados patológicos. Por lo tanto, los signos y síntomas físicos de anemia deben revisarse de manera cuidadosa en busca de indicios de la causa subyacente.

Control normal de la producción de eritrocitos

En adultos sanos existe un equilibrio de estado estable entre el ritmo de liberación de nuevos eritrocitos, de la médula ósea a la circulación, y la fagocitosis de eritrocitos envejecidos por macrófagos para sustraerlos del torrente sanguíneo. La hormona eritropoyetina (epo), secretada por los riñones, es el principal agente encargado de convertir la hipoxia tisular en una mayor producción de eritrocitos para mantener el equilibrio (capítulo 1).

Para la aparición de la anemia es necesario un decremento de la producción normal de

Cuadro 2-2. Diversos mecanismos que provocan anemia

Pérdida hemática

Disminución del lapso de vida de los eritrocitos (anemia hemolítica)

Defecto congénito (p. ej., drepanocitemia, esferocitosis hereditaria)

Defecto adquirido (p. ej., paludismo, algunos fármacos)

Deterioro de la formación de eritrocitos

Eritropoyesis insuficiente

Eritropoyesis ineficaz

Estancamiento y destrucción de eritrocitos en un bazo crecido

Aumento del volumen plasmático (esplenomegalia, embarazo)

eritrocitos (p. ej., tejido eritrógeno insuficiente en la médula ósea o maduración deficiente de células eritrocíticas; cuadro 2-2), o aumento del ritmo de eliminación de eritrocitos (quizá por pérdida hemática o hemólisis). El recuento de reticulocitos es un marcador útil en la diferenciación entre la anemia secundaria a falla de la producción y la debida a destrucción acelerada de eritrocitos. Cuando hay suficiente reserva de médula ósea para activar una respuesta adecuada a la anemia, el recuento de reticulocitos es alto. En contraste, los síndromes de insuficiencia de la médula ósea tienen un bajo recuento de reticulocitos. Sin embargo, en muchos casos de anemia ambos mecanismos poseen una función: en la anemia por sangrado crónico en el tubo digestivo, por ejemplo, se pierden eritrocitos de la circulación, al tiempo que el desarrollo de la deficiencia de hierro impide una respuesta adecuada de la médula ósea. De modo similar, los trastornos hemolíticos crónicos, que se vinculan a menudo con reticulocitosis, pueden complicarse por el desarrollo de deficiencia de folato; esto imposibilita la respuesta de la médula ósea y por tanto limita cualquier reticulocitosis. Por consiguiente, aunque el recuento de reticulocitos es una parte importante de la valoración de cualquier paciente con anemia, su interpretación puede ser indirecta.

Clasificación morfológica de las anemias

Una medida alternativa usada de forma muy amplia para identificar la anemia consiste en clasificarla con base en el tamaño de los eritrocitos. Cambios

Cuadro 2-3. Clasificación morfológica de la anemia

Tipo	VCM	Causas
Microcítica hipocrómica, o microcítica	Bajo	Deficiencia de hierro, síndromes talasémicos, algunos casos de anemia de enfermedades crónicas
Normocítica normocrómica	Normal	Pérdida hemática aguda, algunos casos de anemia de enfermedades crónicas, insuficiencia renal crónica, algunas anemias hemolíticas, anemias leucoeritroblásticas
Macrocítica	Alto	Alcoholismo, deficiencia de folato, deficiencia de vitamina B12

Nota: VCM, volumen celular medio.

característicos en el tamaño de estas células y su grado de hemoglobinización acompañan al desarrollo de anemia de diferentes causas y pueden usarse para clasificar la anemia en tres grandes grupos:

1. Microcítica hipocrómica (bajo volumen celular medio y baja hemoglobina celular media)
2. Macroscítica (alto volumen celular medio)
3. Normocítica (volumen celular medio normal)

En consecuencia, la anemia secundaria a deficiencia de hierro (ferropénica) es casi siempre microcítica e hipocrómica, a causa de la producción insuficiente de hemoglobina por el eritrocito. Las talasemias también son por lo regular anemias microcíticas hipocrómicas. En contraste, la anemia por deficiencia de vitamina 12 o folato, en la cual es deficiente la maduración nuclear, es de manera característica macrocítica. Las anemias hemolíticas caracterizadas por reticulocitosis intensa también pueden tener un volumen celular medio un poco más alto, dado que los reticulocitos tienden a ser mayores que los eritrocitos maduros. Entre las anemias normocíticas se incluyen las consecutivas a pérdida hemática aguda, en las que no hay tiempo suficiente para activar una respuesta medular significativa.

La clasificación morfológica de la anemia no es perfecta. Algunos trastornos pueden corresponder a dos categorías: un buen ejemplo es la anemia de las enfermedades crónicas, que es normocítica pero puede ser ligeramente microcítica. De modo similar, la anemia con dos mecanismos contribuyentes puede producir resultados más difíciles de interpretar: en la enfermedad celiaca, por ejemplo, es posible observar una deficiencia combinada de hierro y ácido fólico, en la cual cada una amortigua el efecto de la otra en el volumen celular medio para producir una anemia normocítica. No obstante, la clasificación de la anemia con base en el volumen celular medio tiene el mérito de revelar las causas más frecuentes y fáciles de tratar: deficiencia hematínica.

En el cuadro 2-3 se resume la clasificación de la anemia con base en el volumen celular medio

Cuadro 2-4. Intervalos de referencia para índices eritrocíticos en adultos

Índice	Intervalo normal
Volumen celular medio* (VCM)	82 a 99 fL
Hb celular media (HCM)	27 a 33 pg
Concentración celular media de hemoglobina (CCMH)	32 a 36 g/dL

Nota: *El límite inferior puede ser de apenas 70 a 74 fL a la edad de 1 a 8 años en ausencia de deficiencia de hierro.

y la hemoglobina celular media, y en el cuadro 2-4 se muestran los intervalos normales para estos índices. En las siguientes secciones se exponen con más detalle las causas más comunes y la figura 2-1 muestra el aspecto típico de los eritrocitos en distintos casos de anemia.

Anemia microcítica: regulación del hierro y anemia ferropénica

Se piensa que la anemia por deficiencia de hierro o ferropénica es la forma más común de anemia en el mundo. Para entender el modo en que surge y puede diagnosticarse y tratarse mejor se requiere alguna descripción del metabolismo normal del hierro, que se delinea a continuación. También se describen las consecuencias de los trastornos de la absorción de hierro y la sobrecarga de hierro (recuadro 2-1).

Absorción de hierro

El exceso de hierro puede ser tóxico. Por lo tanto, dado que el organismo no cuenta con un mecanismo fisiológico para regular la excreción de hierro de forma ascendente, existen controles muy estrechos sobre la absorción intestinal. Esto permite maximizar la absorción de hierro cuando las reservas son bajas o cuando es necesario incrementar la eritropoyesis, pero asegura que no

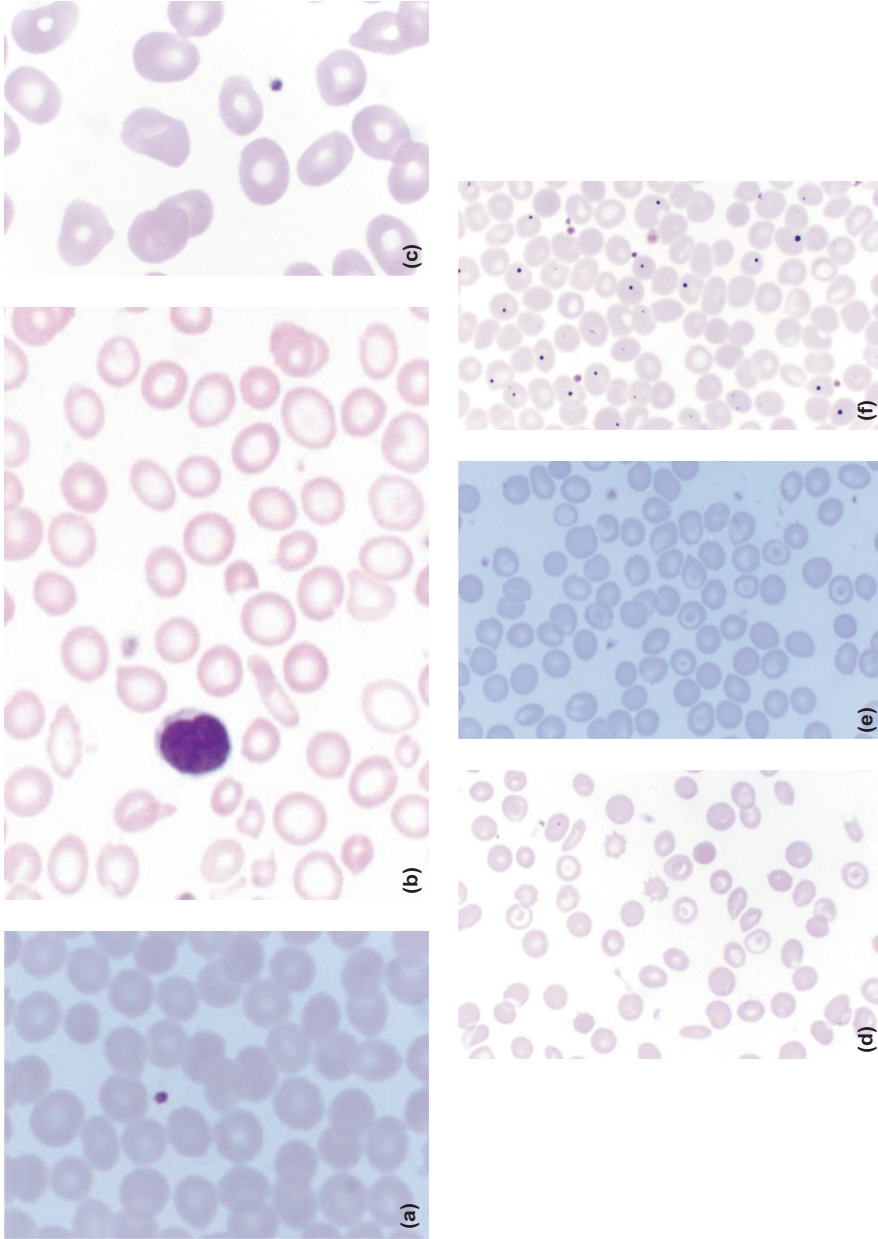


Figura 2-1. Eritrocitos normales y anormales. (a) Células normocíticas normocrómicas. (b) Células microcíticas hipocrómicas. (c) Macrocitosis hipocrómica. (d) Células en diátesis y acantocitos en un frotis de sangre de un paciente esplenectomizado. Los acantocitos son eritrocitos con hasta unas 10 espículas de longitud variable distribuidas de manera irregular sobre su superficie. No sólo se observan después de esplenectomía, sino también en otros trastornos como hipotiroidismo y cirrosis hepática alcohólica avanzada. (e) Células en diátesis de un paciente con ictericia obstructiva. (f) Cuerpos de Howell-Jolly con eritrocitos; se observan en sujetos esplenectomizados. Las figuras (a) a (c) tienen aumento similar; en (d) a (f) la amplificación es menor.

Recuadro 2-1. Sobrecarga de hierro

La absorción de hierro de la alimentación normal aumenta de manera inapropiada en la hemocromatosis hereditaria, un grupo de trastornos en los cuales hay defectos en las proteínas clave encargadas de la regulación del hierro. En cada caso, falla la regulación descendente de la ferroportina por la hepcidina, lo que ocasiona la transición descontrolada del hierro del enterocito a la circulación. Si la capacidad de la transferrina de fijar hierro se satura, en la circulación se encuentra hierro no unido a transferrina; esta forma puede ser captada por muchos tipos celulares, incluidos hepatocitos y miocitos cardíacos, en los que tiene un efecto oxidante dañino.

La forma más común es la hemocromatosis por HFE, un trastorno autosómico recesivo con incidencia de 5 por 1 000 en poblaciones del norte de Europa. La mayoría de los pacientes tiene una mutación puntual que causa la sustitución de aminoácidos C282Y; otros tienen heterocigocidad para C282Y combinada con la mutación H63D. Al parecer, el gen para HFE tiene una función clave en el control de la síntesis hepática de hepcidina, y los homocigotos presentan síntomas debidos a daño tisular por sobrecarga grave de hierro entre los 40 y 60 años de edad. El depósito de hierro ocurre en diversos órganos, lo que ocasiona disfunción cardíaca, cirrosis, diabetes mellitus, atrofia testicular y pigmentación bronceada de la piel. En las mujeres, el inicio de los síntomas es más tardío, en virtud del efecto

protector de las pérdidas menstruales de hierro. Existen otras formas de hemocromatosis hereditaria, debidas a mutaciones que afectan el gen de ferroportina y el gen para el receptor de transferrina, pero son mucho menos comunes.

También se presenta carga de hierro cuando se producen señales opuestas acerca de los requerimientos de hierro del organismo. Es el caso de los pacientes con talasemia (capítulo 4), en quienes las reservas de hierro no se reducen, pero en los cuales la eritropoyesis ineficaz genera una señal eritrocítica persistente para incrementar la absorción de hierro. La absorción excesiva de hierro en el tubo digestivo de estos pacientes es complicada por el ingreso de hierro en la forma de transfusiones y puede producir una carga grave de hierro.

Cualquiera que sea la causa, es posible determinar la magnitud de la carga de hierro a partir de la ferritina sérica, aunque tal vez se requiera biopsia hepática para cuantificar de manera precisa las concentraciones de hierro y valorar el grado de daño hepático. La RMN T2 es un método excelente para valorar la carga de hierro cardíaca.

Cuando es posible, el tratamiento consiste en venisección. Sin embargo, ésta es claramente inapropiada en pacientes que sufren sobrecarga de hierro por eritropoyesis ineficaz sometidos a programas de transfusión crónica. En este caso se requiere el uso de quelantes de hierro (capítulo 4).

se absorba un exceso de hierro cuando las reservas son adecuadas.

La alimentación occidental normal incluye 10 a 20 mg de hierro al día y por lo regular se absorbe 5 a 10% de esa cantidad. En condiciones normales, el hierro es reducido en el duodeno a su forma ferrosa (Fe^{2+}) por el citocromo *b* duodenal, antes de unirse al transportador de iones metálicos divalentes DMT1 en la membrana apical (luminal) del enterocito duodenal. El hierro captado por la célula se almacena de manera directa como ferritina (que puede perderse con la descamación del enterocito desde la luz del intestino) o se oxida hasta la forma férrica por la proteína transmembranal hephaestina y se transporta al plasma por la molécula ferroportina en la membrana basolateral del enterocito. El hierro presente en el plasma se une a la proteína de transporte transferrina, que lo lleva a la médula ósea para la eritropoyesis. Ahí ingresa a las células eritrocíticas por interacción con el receptor de transferrina de superficie 1. Los eritrocitos que se encuentran al final de su lapso de vida se sustraen de la circulación por macrófagos reticuloendoteliales, y su parte hem se recicla. El hierro se separa del anillo hem y se une a la transferrina para reenviarse a la médula ósea, o se almacena como ferritina. Este proceso se resume en la figura 2-2.

Durante este proceso intervienen varios puntos de verificación. La captación de hierro por el enterocito duodenal puede afectarse por la presión parcial de oxígeno local, a través del efecto del factor de

transcripción llamado factor inducible por hipoxia (HIF) sobre el DMT1. La producción de DMT1 también se influye de modo directo por el hierro: éste altera la unión de proteínas de respuesta al hierro a la región no traducida 5' del mRNA que codifica este gen, lo cual determina el ritmo de su traducción.

Una vez que el hierro se encuentra dentro del enterocito, su transferencia a la circulación se halla bajo control de la hormona hepcidina. Esta proteína, producida por el hígado, se une a la ferroportina e induce su internalización. Esto impide la salida de hierro del enterocito, de tal manera que se pierde cuando la célula se descama hacia la luz intestinal.

La expresión de hepcidina se regula a su vez de modo directo por varios mecanismos que intervienen en la determinación de las reservas de hierro. Cuando transporta este ion, la transferrina participa en una vía de señalización que favorece la expresión de hepcidina, con lo cual reduce la absorción de hierro desde el intestino. En contraste, el factor inducible por hipoxia es capaz de contribuir a un decremento de la expresión de hepcidina, lo mismo que puede hacer un aumento de la actividad eritropoyética. En estas dos circunstancias, un descenso de la hepcidina tiene como resultado una mayor absorción de hierro en situaciones en que es probable que la absorción adicional de hierro sea benéfica.

De manera sinóptica, aunque los adultos con reservas normales de hierro absorben alrededor de

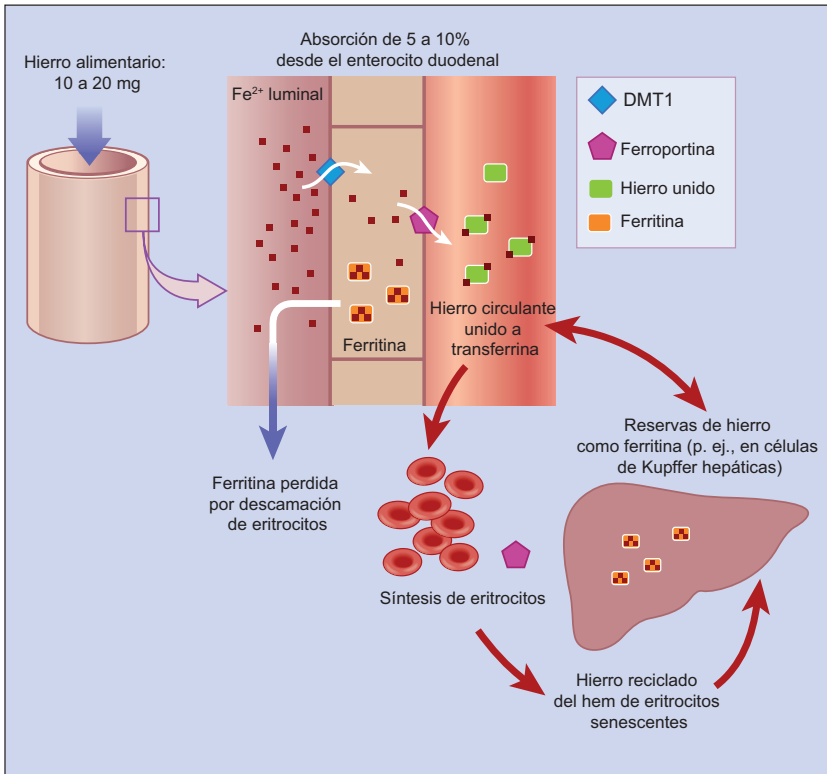


Figura 2-2. Resumen del manejo del hierro. Nótese que no existe un mecanismo fisiológico que favorezca la pérdida de hierro después de su absorción desde los enterocitos duodenales. La hepcidina, producida por el hígado cuando repone hierro, influye en la producción o el funcionamiento de moléculas clave en la absorción de hierro, incluidas ferroportina, DMT1 y transferrina.

5 a 10% de su ingestión total (0.5 a 2 mg/día), la cifra real varía en gran medida en respuesta a la demanda fisiológica. La hepcidina es el regulador maestro de este proceso. Durante la carga de hierro, la expresión de hepcidina se regula de manera ascendente y la absorción de hierro se limita; cuando esto es necesario para una mayor actividad eritrocítica, las concentraciones de hepcidina disminuyen y se permite más absorción de hierro. Es claro que existen situaciones en que estas señales se oponen entre sí, por ejemplo en las talasemias, cuando coexisten anemia y carga de hierro (recuadro 2-1 y capítulo 4). En este caso deben usarse medios farmacológicos para controlar el hierro.

¿Cómo se origina la deficiencia de hierro?

Se desarrolla deficiencia de hierro (ferropenia) en tres situaciones:

1. Alimentación que no satisface las necesidades fisiológicas de hierro
2. Absorción deficiente de hierro en el duodeno
3. Aumento de la pérdida de hierro, por ejemplo en caso de hemorragia

La ferropenia no es rara en lactantes que reciben leche no enriquecida o alimentados sólo al seno materno por más de seis meses. De modo similar, los mayores requerimientos de hierro de los niños en crecimiento y las mujeres menstruantes también pueden colocarlos en riesgo de deficiencia alimentaria de hierro. Dado que las necesidades fisiológicas de hierro se incrementan en grado sustancial durante el embarazo, en éste es común la ferropenia, aunque la alimentación sea apropiada. El hierro se absorbe con mayor facilidad en la forma hem, de tal modo que el hierro no hem puede fijarse por acción de fitatos y fosfatos también presentes en los alimentos. Las dietas vegetarianas, que contienen en mayor medida hierro no hem, pueden asimismo predisponer a la ferropenia alimentaria.

El HCl gástrico es necesario para reducir el hierro férrico a la forma ferrosa para una absorción eficiente. Por consiguiente, la gastrectomía parcial o completa puede causar deficiencia de hierro a través de la falta de HCl (aclorhidria). Se ha descrito que determinados compuestos antiácidos tienen un efecto similar, aunque al parecer el tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones como omeprazol sólo muy raras veces es factor en la ferropenia. Trastornos duodenales como la enfermedad celiaca también pueden inhibir la absorción de hierro a partir de una alimentación normal.

Con todo, la pérdida hemática es todavía la causa más frecuente de deficiencia de hierro. En mujeres en edad reproductiva, debe considerarse menorragia; en menopáusicas y en varones, el sangrado gastrointestinal es la explicación más probable y el dato de ferropenia inexplicable debe obligar a realizar una valoración exhaustiva en busca de afección gástrica y colónica, incluido el cáncer.

Estas causas se resumen en el cuadro 2-5.

Manifestaciones de la deficiencia de hierro

Aunque todas las células contienen hierro (p. ej., como parte de cofactores para las enzimas de la cadena respiratoria), la mayoría del hierro, en un individuo sano, se encuentra en los eritrocitos. Las manifestaciones hematológicas figuran entre las primeras que se observan en caso de ferropenia.

Cuadro 2-5. Causas de deficiencia de hierro

Bajas reservas de hierro al nacer debido a premadurez

Ingestión inadecuada (lactancia materna o de fórmula prolongadas sin complementos de hierro, dietas vegetarianas, pobreza)

Mayor requerimiento (embarazo y lactación)

Hemorragia crónica

Uterina (metrorragia)

Gastrointestinal (p. ej., úlcera péptica; divertículo de Meckel; diverticulosis colónica; colitis ulcerosa; carcinoma de estómago, colon o recto; hemorroides; infestación por anquilostoma*)

Otras (p. ej., autoinfligida, hematuria recurrente)

Absorción deficiente (enfermedad celiaca, gastrectomía parcial, gastritis atrófica)

Hemólisis intravascular crónica que ocasiona hemoglobinuria y hemosideruria (rara)

Nota: *Ésta es una causa muy común de deficiencia de hierro en países tropicales.

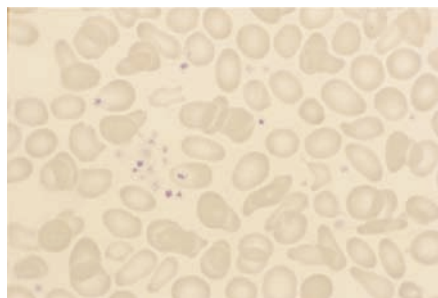


Figura 2-3. Frotis de sangre periférica de un paciente con anemia ferropénica no tratada. Se encuentran microcitos hipocrómicos y poiquilocitos alargados ("en lápiz").

Si la deficiencia de hierro es leve, tan sólo disminuyen las reservas de hierro en el sistema reticuloendotelial. Sin embargo, a medida que el suministro de hierro a los tejidos decrece, los eritrocitos presentan características microcíticas hipocrómicas. Conforme avanza la deficiencia, la hemoglobina disminuye y el resultado es una anemia microcítica hipocrómica. Otros tejidos también se alteran en la ferropenia grave: puede haber estomatitis angular, deformación y carácter quebradizo de las uñas (incluido el típico aspecto de cuchara, coiloniquia) y disfagia, en algunos casos relacionada con estrechez o membrana faríngeas. Algunos pacientes muestran además apetitos extraños, conocidos como pica. Debido al diagnóstico más temprano, en la actualidad estos signos y síntomas "de libro de texto" son mucho menos frecuentes.

El frotis de sangre revela datos característicos: además de los eritrocitos microcíticos hipocrómicos, puede haber eritrocitos deformes (poiquilocitos), por ejemplo en forma de lápiz o diana. Esto se ilustra en la figura 2-3. La incapacidad de la médula ósea de reaccionar de manera adecuada da lugar a un recuento reticulocítico menor del esperado para el grado de anemia.

Confirmación del diagnóstico de ferropenia

Aunque la combinación de anemia microcítica hipocrómica con antecedentes apropiados indica con solidez ferropenia, se requiere confirmación. Los parámetros de laboratorio clave del estado del hierro son las concentraciones séricas de ferritina, transferrina y hierro. Si bien ninguno de ellos es un indicador perfecto del estado del hierro, los tres juntos hacen posible una mejor determinación de dicho estado, además de pruebas traumáticas como la biopsia de médula ósea.

Cuadro 2-6. Mediciones del estado del hierro en personas con reservas normales de hierro, individuos con disminución del hierro sin anemia, y en anemia ferropénica

	Reservas de hierro normales	Reservas de hierro bajas		Anemia ferropénica
		Sin reducción del suministro de hierro a los tejidos	Con reducción del suministro de hierro a los tejidos, sin anemia	
Ferritina sérica (µg/L)	20 a 300	Por lo regular <20	<20	<20
Transferrina (g/L)	1.7 a 3.4	Algunas veces >3.4	>3.4	>3.4
Hierro sérico (µmol/L)	10 a 30	Normal	<10	<10
Saturación de transferrina (%)	>16	>16	<16	<16
Concentración de Hb	Normal	Normal	Dentro del intervalo de referencia	Abajo del intervalo de referencia

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro y cuando se encuentra en concentraciones menores de $<4\,000\text{ }\mu\text{g/L}$ se correlaciona de manera aproximada con la cantidad de hierro almacenado en los tejidos. Es previsible que las concentraciones de ferritina sean bajas en la ferropenia (cuadro 2-6). Pese a ello, no existe un valor específico de concentración de ferritina que separe con claridad a los individuos con reservas adecuadas de hierro de aquellos que no las tienen, y hay considerable superposición en las concentraciones de ferritina entre estos dos grupos. En el estudio mostrado en la figura 2-4, todas las mujeres con valores de ferritina menores de $14\text{ }\mu\text{g/L}$ tenían ferropenia, pero 25% de las ferropénicas registró concentraciones de ferritina mayores de esa cifra. Tal discrepancia se debe a que la ferritina también es un reactivo de fase aguda, el cual aumenta en casos de infección e inflamación. En consecuencia, es posible observar concentraciones

séricas normales de ferritina en presencia de reservas de hierro reducidas en caso de infecciones agudas y crónicas y en el cáncer.

Asimismo, el hierro sérico disminuye en la ferropenia, pero a menudo ocurren notables cambios diurnos y de un día a otro en la concentración sérica de hierro. Esto, más reducciones reconocidas en dicha concentración en caso de infección o inflamación, la convierten en un indicador poco confiable del estado del hierro por sí sola.

Sin embargo, el hierro sérico puede interpretarse en el contexto de la concentración de transferrina, para proporcionar una medida de la saturación de ésta ($\text{hierro/transferrina} \times 100$). La transferrina, sintetizada en el hígado, se incrementa en estados de deficiencia de hierro; junto con el decremento del hierro sérico, esto provoca un descenso de la saturación de transferrina. Cuando esta última es $<20\%$, por lo general representa ferropenia, en

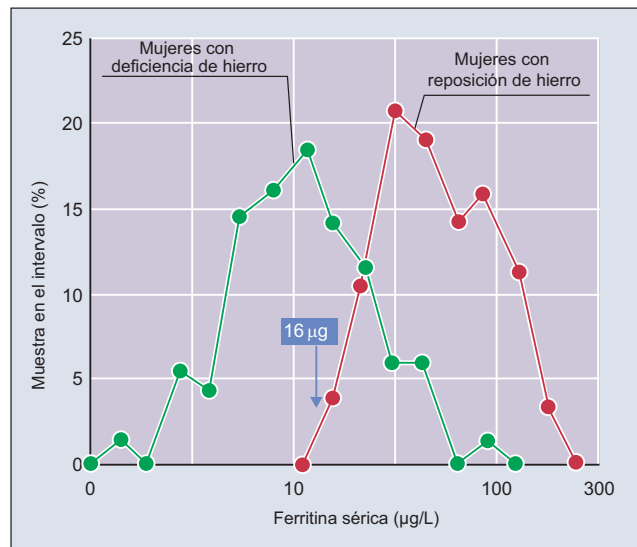


Figura 2-4. Distribución de la concentración sérica de ferritina en 105 mujeres con hierro teñible en la médula ósea (●) y en 69 mujeres sin hierro teñible (●). *Fuente:* Tomado de Hallberg et al. (1993) Br. J. Haemathol. 85, 787-98.

tanto que valores $>45\%$ sugieren carga de hierro. No obstante, como en el caso de la ferritina, otros factores además del estado del hierro pueden incidir en las concentraciones de transferrina. Hepatopatía crónica y estados inflamatorios crónicos reducen los valores de transferrina, mientras que su producción aumenta con frecuencia en mujeres que toman anticonceptivos orales.

Una prueba solicitada con menos frecuencia es la determinación de los valores del receptor de transferrina soluble. La expresión de este receptor en la membrana plasmática de las células se regula por la disponibilidad de hierro. Tanto la forma transmembranal como una forma soluble escindida se elevan en la ferropenia y en otros trastornos que causan hiperplasia eritrocítica, pero no se modifican por la anemia de las enfermedades crónicas.

La prueba de referencia, que se realiza cuando persiste la incertidumbre a pesar del análisis de las tres sustancias anteriores, es la tinción de un aspirado de médula ósea con azul de Prusia de Perls. Esto revela reservas de hierro insoluble que estarían ausentes en la anemia ferropénica (compárense las figuras 2-5 y 2-6).

Tratamiento de la deficiencia de hierro

Es importante abordar la causa subyacente de la ferropenia. En caso de sangrado gastrointestinal, debe encontrarse y tratarse la fuente: es necesario controlar la absorción deficiente por enfermedad celiaca o enfermedad de Crohn. En este contexto son eficaces los complementos orales de hierro; un régimen estándar consiste en 200 mg de sulfato ferroso tres veces al día. Continuarlo por tres meses después de la normalización de los valores de hemoglobina hace posible reponer las reservas de hierro. Se espera una reticulocitosis en respuesta al tratamiento, con aumento de la concentración de hemoglobina de 2 g/mL en tres semanas. Pueden administrarse preparados parenterales de hierro a pacientes que no toleran ninguna forma de hierro por vía oral, que aún sufren pérdida hemática

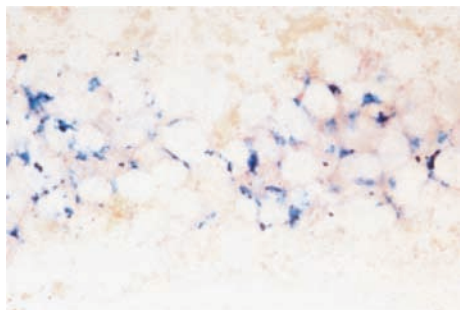


Figura 2-5. Fragmento de médula que contiene cantidades normales de hierro almacenado. La hemosiderina se tiñe de azul (tinción de ferrocianuro ácido de Perl).

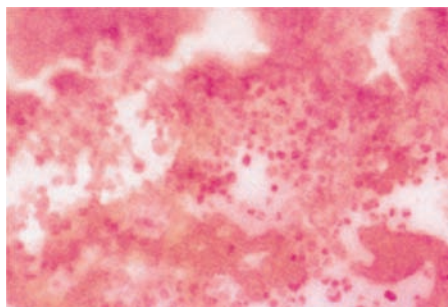


Figura 2-6. Fragmento de médula ósea de un paciente con anemia ferropénica que muestra ausencia de hierro almacenado (tinción de ferrocianuro ácido de Perl). Compárese con la figura 2-5.

sustancial o que tienen un síndrome de absorción deficiente grave. Tanto el hierro sacarosa (Venofer®) como el dextrán de hierro de bajo peso molecular (CosmoFer®) se administran por vía intravenosa; este último puede prescribirse como una sola dosis de reposición total en infusión. Entre los efectos adversos del tratamiento con hierro intravenoso pueden mencionarse anafilaxia, fiebre y artropatía.

Otras causas de anemia microcítica hipocrómica

Se muestran en el cuadro 2-2. El principal diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica es la talasemia. Se la describe con mayor detalle en el capítulo 4.

Otras causas de anemia microcítica hipocrómica son raras, pero entre ellas se incluye la anemia sideroblástica. Los sideroblastos son precursores eritrocíticos con un anillo perinuclear de mitocondrias burdas que contienen hierro (figuras 2-7 y 2-8). Este trastorno

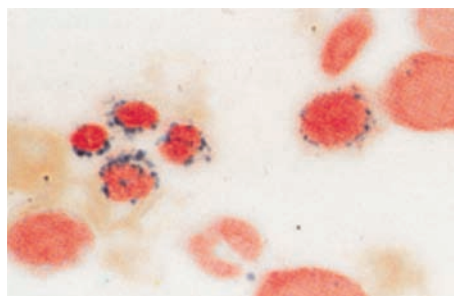


Figura 2-7. Frotis de médula ósea de un paciente con anemia sideroblástica adquirida primaria, teñido con el método de ferrocianuro ácido de Perl (reacción de azul de Prusia). Los eritroblastos contienen varios gránulos gruesos con hierro, que se tiñen de azul-negro y a menudo se disponen alrededor del núcleo.

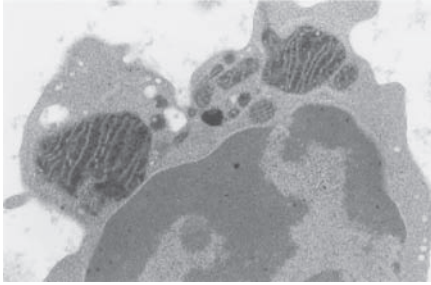


Figura 2-8. Micrografía electrónica de parte de un sideroblasto anular. Se observa material muy electródeno entre las crestas de las mitocondrias crecidas.

puede observarse ya sea como una forma hereditaria (por lo general ligada al sexo) o una adquirida. La forma común de anemia sideroblástica ligada al sexo es efecto de mutaciones en el gen que codifica la δ -aminolevulinato sintasa específica para células eritrocíticas (ALAS2). La ALAS es la enzima que cataliza el primer paso en la síntesis de hem. Se requiere fosfato de piridoxal tanto para la actividad como para la estabilidad de la enzima y algunos pacientes con anemia sideroblástica reaccionan a dosis orales elevadas de piridoxina. El trastorno adquirido se observa en algunos casos de mielodisplasia (página 97) y puede deberse a alcoholismo, determinados fármacos (p. ej., isoniazida o cloranfenicol) e intoxicación por plomo.

Anemia normocítica

Anemia de las enfermedades crónicas

La anemia de las enfermedades crónicas (AEC) figura entre las causas más comunes de anemia normocítica. Se relaciona con trastornos inflamatorios crónicos (p. ej., artritis reumatoide), infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis) y cánceres, y su patogenia es compleja. La activación de macrófagos en el trastorno crónico subyacente reduce el lapso de vida de los eritrocitos, y esto se complica por una respuesta insuficiente de la médula ósea en términos de aumento de la eritropoyesis. La señalización a través del receptor de eritropoyetina se embota si se compara con lo que ocurre en la anemia de otros orígenes, y la respuesta a la eritropoyetina exógena también se restringe. Asimismo, los vínculos entre el control del manejo del hierro y los estados inflamatorios son evidentes con base en el efecto de citocinas como IL-6 y TNF- α de incrementar la síntesis de hepcidina. Además de limitar la absorción de hierro, los valores elevados de hepcidina también reducen la cantidad de hierro almacenado que se libera desde los macrófagos y

queda disponible para la eritropoyesis, dado que la liberación de hierro desde estas células requiere ferroportina (el mismo mecanismo necesario para la exportación de hierro desde los enterocitos).

Mientras que en la anemia de las enfermedades crónicas los eritrocitos son en su mayor parte normocíticos normocrómicos, en 30 a 35% de los pacientes son microcíticos hipocrómicos. Sin embargo, las diferencias en el patrón de manejo del hierro ayudan a diferenciar entre AEC y ferropenia. En ambos trastornos, la concentración sérica de hierro es baja, pero mientras que la ferropenia se caracteriza por valores séricos bajos de ferritina y altos de transferrina, en la AEC tiende a haber ferritina normal a alta y transferrina baja. Si aún es dudoso el diagnóstico tras las pruebas en sangre periférica, puede determinarse la presencia o ausencia de hierro almacenado en la médula ósea. De manera característica, las reservas de hierro son normales o aumentadas en la AEC y nulas en la anemia ferropénica.

Otras causas de anemia normocítica

Como se muestra en el cuadro 2-3, entre éstas se incluyen pérdida hemática aguda; infiltración medular, por ejemplo por cáncer; y anemia relacionada con nefropatía, que se debe a la menor secreción de eritropoyetina como reacción a la hipoxemia.

Es importante reconocer que muchos pacientes sufren anemia con contribuciones de más de uno de estos mecanismos. Por lo tanto, la identificación de las principales razones de la anemia de un paciente puede distar mucho de ser directa, y algunas veces se requieren medidas empíricas para establecer el tratamiento.

Anemia macrocítica

Las anemias macrocíticas pueden dividirse en las que presentan eritropoyesis megaloblástica y las caracterizadas por eritropoyesis normoblástica. El término eritropoyesis megaloblástica describe el desarrollo anómalo de los eritrocitos caracterizado por ausencia de sincronía entre la maduración del núcleo y el citoplasma. Ocurre como consecuencia de la síntesis desordenada de DNA y causa anemia macrocítica, a menudo con producción adicional desordenada de granulocitos y plaquetas. El término eritropoyesis normoblástica describe el aspecto normal de la maduración de los eritrocitos, pero aun así puede relacionarse con macrocitosis en la sangre periférica. A continuación se analizan las principales causas en ambas categorías.

Causas de anemia megaloblástica: deficiencia de vitamina B12 y folato

El ácido fólico es necesario para varias reacciones enzimáticas del organismo; entre las más importantes de éstas debe mencionarse la conversión de desoxiuridilato (dUMP) en desoxitimidilato (dTTP). Esto es esencial para la síntesis de timidina, una de las bases pirimidínicas del DNA. Sin ácido fólico, la síntesis de DNA se ve afectada (figura 2-9).

La vitamina B12 (cobalamina) sólo es necesaria para dos reacciones enzimáticas del organismo.

En la primera, la cobalamina es un cofactor para la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, de tal forma que es posible la degradación de productos de determinados aminoácidos para ingresar en el ciclo de Krebs. La segunda es una reacción de metiltransferasa, que convierte homocisteína en metionina (por adición de un grupo metilo) y 5-metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato (por eliminación de un grupo metilo). Una vez más, la cobalamina es un cofactor. Una de las consecuencias de la deficiencia de vitamina B12 es la incapacidad de regenerar tetrahidrofolato y es ésta la forma de folato que es

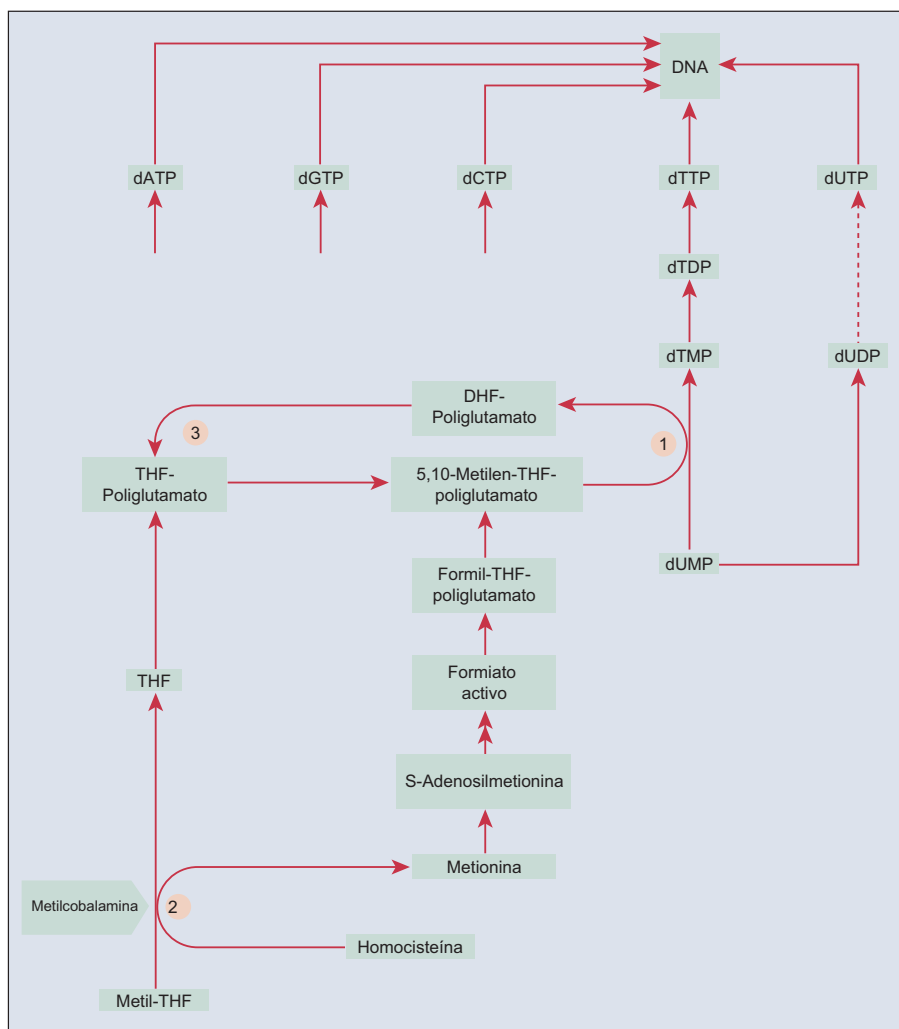


Figura 2-9. Vías bioquímicas afectadas en la deficiencia de vitamina B12 y folato. dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dTTP, trifosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; dUTP, trifosfato de desoxiuridina; THF, tetrahidrofolato. Enzimas: 1, timidilato sintasa; 2, homocisteína metiltransferasa (metionina sintasa); 3, dihidrofolato reductasa.

Cuadro 2-7. Características clave de la nutrición y absorción de vitamina B12 y folato

	Vitamina B12	Folato
Fuentes alimentarias	Sólo alimentos de origen animal, en particular hígado	Mayoría de los alimentos, en particular hígado, hortalizas verdes y levadura; la cocción lo destruye
Ingestión diaria promedio ^a	5 µg	400 µg
Requerimiento diario mínimo ^a	1 a 3 µg	100 a 200 µg ^b
Reservas corporales ^a	3 a 5 mg, sobre todo en el hígado	8 a 20 mg, sobre todo en el hígado
Tiempo para que ocurra deficiencia en ausencia de ingestión u absorción ^a	Anemia en 2 a 10 años	Macrocitosis en cinco meses
Requerimientos para la absorción	Factor intrínseco secretado por las células parietales gástricas	Conversión de poliglutamatos a monoglutamatos por la folato conjugasa intestinal
Sitio de absorción	Íleo terminal	Duodeno y yeyuno

Nota: ^aEn adultos. ^bMayor durante embarazo y lactación.

vital para el paso de síntesis de pirimidina, descrito con anterioridad.

Por consiguiente, puede observarse que las consecuencias de la deficiencia de vitamina B12 y folato se superponen. Ambas tienen un efecto perjudicial en la síntesis de DNA y se observan manifestaciones de deficiencia en la sangre en situaciones en que es esencial la producción continua de eritrocitos.

¿Cómo se produce la deficiencia de vitamina B12 y folato?

El folato proviene de muchas fuentes alimentarias, tanto animales como vegetales; las hortalizas de hoja verde figuran entre las fuentes más ricas (cuadro 2-7). La alimentación occidental contiene cantidades adecuadas de folato, aunque es posible la deficiencia por captación insuficiente, en especial en ancianos frágiles y alcohólicos. En algunas circunstancias fisiológicas, como embarazo y lactación, las necesidades aumentan en grado notable y puede incurrirse en deficiencia; de modo similar, algunos estados patológicos pueden tener un efecto similar (p. ej., a través del incremento de la producción de eritrocitos en estados hemolíticos crónicos o la descamación en la soriasis). La absorción ocurre en mayor medida en duodeno y yeyuno; por lo tanto, la enfermedad celiaca puede afectar en grado significativo la absorción. Sin embargo, a menudo hay suficientes reservas hepáticas de folato para cinco o seis meses si su captación cesa (cuadro 2-8).

La vitamina B12 sólo se encuentra en alimentos de origen animal (cuadro 2-7). Al llegar al estómago se separa de las proteínas del alimento por el HCl y luego se une a proteínas similares a las

encargadas de la fijación en el plasma, conocidas como haptocorrinas (antes llamadas “fijadoras R”). La vitamina B12 unida pasa al duodeno, donde se escinde de la haptocorrina y se une a la glucoproteína denominada factor intrínseco (IF). El IF es esencial para la absorción de la vitamina B12. Es muy resistente a la digestión enzimática y es capaz de transportar dicha vitamina al íleon, donde el complejo vitamina B12-IF se une a su receptor, la cubilina, y sufre endocitosis. Una vez que pasa a la circulación, la vitamina se une a la proteína de transporte transcobalamina.

A partir del esbozo anterior resulta evidente que la deficiencia de vitamina B12 puede deberse a varios mecanismos. Primero, es probable que las dietas vegetarianas sean deficientes en esa vitamina. Cualquier trastorno que cause aclorhidria (p. ej., gastrectomía parcial) limita su escisión de los

Cuadro 2-8. Causas de la deficiencia de folato

Ingestión alimentaria inadecuada

Absorción deficiente

Enfermedad celiaca, resección yeyunal, esprue tropical

Aumento del requerimiento

Embarazo, premadurez, anemias hemolíticas crónicas, mielofibrosis, diversas enfermedades malignas

Mayor pérdida

Díálisis a largo plazo, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía aguda

Mecanismo complejo

Tratamiento anticonvulsivo,* abuso de etanol*

Nota: *Sólo algunos casos de macrocitosis son deficientes en folato.

Cuadro 2-9. Mecanismos y causas de deficiencia de vitamina B12

Ingestión inadecuada

Vegetarianismo

Secreción inadecuada de factor intrínseco

Anemia perniciosa

Gastrectomía total o parcial

Deficiencia congénita de factor intrínseco (rara)

Liberación inadecuada de vitamina B12 del alimento

Gastrectomía parcial, vagotomía, gastritis, fármacos supresores de ácido, abuso de alcohol

Desviación de vitamina B12 del alimento

Flora bacteriana intestinal anormal, múltiples divertículos yeyunales, pequeñas estenosis intestinales, ascaris intestinales con estancamiento

Diphyllobothrium latum

Absorción deficiente

Enfermedad de Crohn, resección ileal, esprue tropical crónico

péptidos alimentarios y también su disponibilidad para la absorción. La enfermedad del íleon terminal puede anular la capacidad del complejo vitamina B12-IF de ser captado por los enterocitos, mientras que la proliferación excesiva de bacterias intestinales (o la presencia de la tenia de los peces, *Diphyllobothrium latum*) puede “competir” por la vitamina B12 en el intestino y reducir al mínimo su disponibilidad para la absorción.

No obstante, quizá el mejor conocido de los trastornos que provocan incapacidad de absorción de vitamina B12 es la anemia perniciosa. Ésta aparece cuando autoanticuerpos interfieren en la producción o la actividad del factor intrínseco; los anticuerpos contra células parietales se relacionan con atrofia gástrica e incapacidad para la secreción de IF, y los anticuerpos antifactor intrínseco impiden la formación del complejo vitamina B12-IF o interfieren en su capacidad de unirse a cubilina. Las causas de la deficiencia de vitamina B12 se resumen en el cuadro 2-9.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B12 y folato

Además de los efectos clínicos de una anemia macrocítica, con posibles neutropenia y trombocitopenia si es grave, las deficiencias de vitamina B12 y folato producen en ocasiones una ictericia leve cuando la destrucción de precursores eritrocíticos inmaduros libera el producto de degradación del hem llamado bilirrubina (véase también el capítulo 3).



Figura 2-10. Glositis en una mujer con anemia perniciosa grave.

Asimismo, la deficiencia de vitamina B12 produce una gama de signos y síntomas neurológicos, con neuropatía periférica (que afecta en particular los sentidos de propiocepción y vibración) seguida por desmielinización de las columnas dorsal y lateral de la médula espinal. Esto causa un cuadro piramidal con aumento del tono y los reflejos extensores plantares y ataxia sensitiva. Este cuadro se conoce como degeneración combinada subaguda de la médula espinal y sus efectos pueden ser irreversibles. Aún no se establece la fisiopatología precisa, pero la metionina participa al parecer en la producción y el mantenimiento de la mielina.

Otros tejidos que pueden afectarse son el tubo digestivo (desde la boca hasta el colon; figura 2-10) y la piel.

Confirmación del diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 o folato

Tanto la deficiencia de vitamina B12 como la de folato dan origen a una anemia macrocítica con eritropoyesis

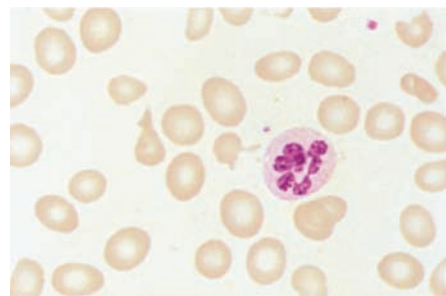


Figura 2-11. Frotis de sangre de un paciente con anemia perniciosa; se reconocen macroscitos ovalados, otros poiquilocitos y un neutrófilo hipersegmentado.

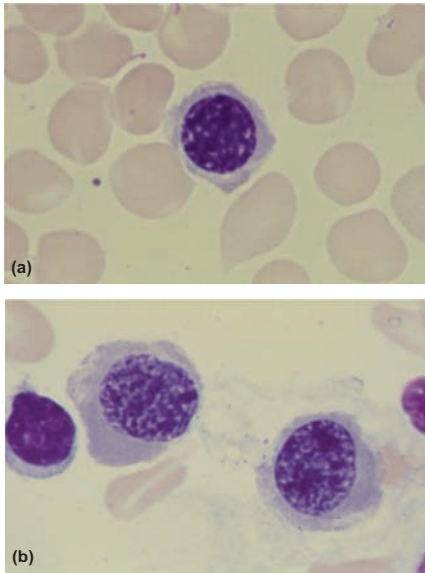


Figura 2-12. (a) Normoblasto policromático temprano de la médula ósea de un sujeto sano. (b) Megaloblasto policromático temprano de un paciente con anemia perniciosa grave. Estas células son más grandes y tienen un núcleo más delicado de aspecto cribado con partículas más pequeñas de cromatina condensada que el normoblasto policromático temprano.

megaloblástica. El frotis de sangre revela macrocitos ovalados y neutrófilos hipersegmentados (una vez más como consecuencia de retraso de la maduración nuclear; figura 2-11). Es probable que el recuento de reticulocitos sea bajo para el grado de anemia. La aspiración de médula ósea, si se realiza, revela sincronía citoplásmica nuclear y metamielocitos gigantes (figuras 2-12 a 2-14). La destrucción de células eritrocíticas gigantes en la médula tiene como resultado un ligero incremento de las concentraciones de bilirrubina y LDH (capítulo 3).

Pueden investigarse las concentraciones de ácido fólico en el suero y los eritrocitos mismos. El folato sérico tiende a fluctuar bastante más en respuesta al ingreso de folato, de tal modo que las concentraciones de éste en los eritrocitos en general se consideran una mejor guía del estado del folato funcional. Sin embargo, la participación crítica de la vitamina B12 en la regeneración del tetrahidrofolato funcional significa que también es posible observar concentraciones de ácido fólico en los eritrocitos como un efecto secundario de la deficiencia de vitamina B12. Además, aunque tratar con complementos de folato cuando el defecto primario es en realidad de vitamina B12 puede aminorar de modo temporal los signos y síntomas hematológicos,

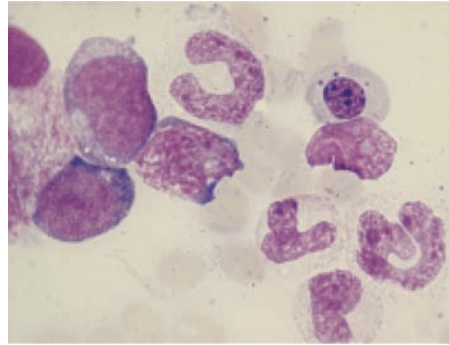


Figura 2-13. Dos metamielocitos gigantes cerca de un metamielocito de tamaño normal en un frotis de médula ósea de un paciente con anemia perniciosa no tratada. También se observa un megaloblasto que contiene cuerpos de Howell-Jolly (es decir, micronúcleos).

es posible el empeoramiento de cualquier anomalía relacionada con vitamina B12. En consecuencia, las concentraciones de ésta deben determinarse de manera sistemática junto con las de ácido fólico.

Corroborar la deficiencia de vitamina B12 no es tan directo como un simple análisis de vitamina B12 en suero. La mayor parte de la vitamina B12 determinada en el suero está unida a proteína como parte de la "haptocorrina", una forma que carece de actividad funcional; sólo la vitamina B12 unida a la proteína transcobalamina tiene disponibilidad fisiológica. Por lo tanto, cualquier trastorno que afecte la distribución de proteínas de unión a vitamina B12 en el suero puede afectar el resultado de los análisis de dicha vitamina. Por ejemplo, embarazo y anticonceptivos orales pueden arrojar resultados falsamente bajos de vitamina B12, en tanto que algunos trastornos mieloproliferativos

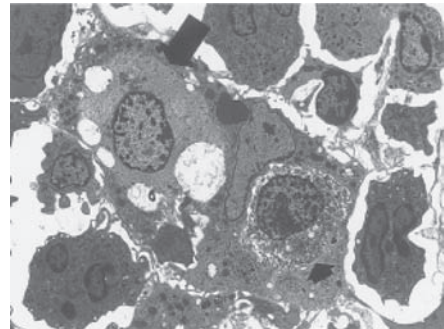


Figura 2-14. Micrografía electrónica de un macrófago de la médula ósea de un paciente con anemia perniciosa grave. El citoplasma del macrófago contiene dos megaloblastos ingeridos (flechas) en distintas etapas de degradación.

(que incrementan la producción de haptocorrina) ofrecen registros falsamente elevadas. En caso de duda, pueden analizarse los sustratos de las enzimas que requieren cobalamina: las concentraciones tanto de homocisteína como de ácido metilmalónico son elevadas en la deficiencia verdadera de vitamina B12.

También es importante determinar la causa de la deficiencia. Deben considerarse antecedentes alimentarios detallados, realización de pruebas de absorción deficiente, anticuerpos antiendomisio (si se sospecha enfermedad celiaca) y anticuerpos antifactor intrínseco/células parietales (en busca de anemia perniciosa como causa de deficiencia de vitamina B12).

Tratamiento

En todos los casos en que sea posible debe tratarse la causa subyacente. Por lo regular bastan los complementos orales de ácido fólico para tratar la deficiencia de éste, aunque es preciso tener cuidado de no pasar por alto una deficiencia coincidente de vitamina B12. Los complementos orales de vitamina B12 pueden ser útiles en caso de deficiencia alimentaria simple de vitamina B12, pero es claro que en la anemia perniciosa se requiere la administración parenteral de vitamina B12 por inyección intramuscular.

Otras causas de megaloblastosis

Otros trastornos además de la deficiencia de vitamina B12 y folato pueden causar eritropoyesis megaloblástica. Con frecuencia, aberraciones en el metabolismo de la vitamina B12 y folato son la base de la megaloblastosis (p. ej., los efectos del metotrexato, que inhibe a una enzima esencial para la producción de tetrahidrofolato; o la exposición al

óxido nítrico, que puede combinarse con cobalto o cobalamina para inhibir su capacidad de funcionar como un cofactor enzimático); empero, cualquier otro fármaco o trastorno clínico que inhiba la síntesis de DNA ejerce un efecto similar, como se resume en el cuadro 2-10.

Macrocitosis normoblástica

No todos los casos de anemia macrocítica se deben a cambios megaloblásticos en la médula ósea. Algunos trastornos en los que se observa macrocitosis en el contexto de eritropoyesis normoblástica son alcoholismo (quizá la causa más común de macrocitosis en el Reino Unido), disfunción hepática e hipotiroidismo. No siempre están definidos por completo los mecanismos que subyacen a la macrocitosis en estos casos. También es posible que una expansión notable de la producción eritrocítica cause macrocitosis leve, dado que los reticulocitos son un poco mayores que los eritrocitos más maduros. En el cuadro 2-11 se presenta un resumen de las causas de macrocitosis normoblástica.

En la hiperglucemia pueden verse elevaciones espurias en el volumen celular medio, lo cual se debe en apariencia al desequilibrio osmótico entre los eritrocitos y el diluyente usado en la preparación de las células para el análisis.

Policitemia (eritrocitosis)

Del mismo modo en que la perturbación de los mecanismos que controlan la producción normal de eritrocitos puede provocar anemia, la desregulación de estos mecanismos también puede ocasionar

Cuadro 2-10. Causas de macrocitosis con hematopoyesis megaloblástica independientes de vitamina B12 y folato

<i>Anomalías de la síntesis de ácidos nucleicos</i>
Farmacoterapia
Antipurinas (mercaptipurina, azatioprina)
Antipirimidinas (fluorouracilo, zidovudina [AZT])
Otras (hidroxicarbamida)
Aciduria orótica
<i>Causa incierta</i>
Síndromes mielodisplásicos,* eritroleucemia
Algunas anemias diseritropoyéticas congénitas

Nota: *Algunos pacientes presentan eritropoyesis normoblástica.

Cuadro 2-11. Causas de macrocitosis con eritropoyesis normoblástica independientes de vitamina B12 y folato

Neonatos normales (fisiológicos)
Alcoholismo crónico*
Síndromes mielodisplásicos*
Hepatopatía crónica*
Hipotiroidismo
Embarazo normal
Fármacos anticonvulsivos*
Anemia hemolítica
Anemia hipoplásica y aplásica
Mieloma

Nota: *Algunos pacientes presentan eritropoyesis megaloblástica independiente de vitamina B12 y folato.

una producción excesiva de eritrocitos. El término “policitemia” se refiere a un exceso de eritrocitos, de tal modo que el hematócrito de la sangre está elevado de manera consistente (>0.52 en varones adultos y >0.48 en mujeres adultas). La policitemia puede deberse a un aumento del volumen total de eritrocitos en la circulación (policitemia verdadera) o un decremento del volumen plasmático total (policitemia aparente o relativa). Esto se considera con mayor detalle en el capítulo 11, pero a continuación se presenta una sinopsis de la policitemia verdadera.

Policitemia verdadera

Un incremento absoluto de los eritrocitos puede deberse a desregulación de cualquiera de los mecanismos que controlan la producción normal de dichas células. En consecuencia, la hipoxia secundaria a neumopatía crónica o cardiopatía cianótica incrementa la producción de eritropoyetina, con estimulación resultante del impulso eritrocítico en la médula ósea. Las hemoglobinas de alta afinidad, que no suministran oxígeno de modo apropiado a los tejidos periféricos, también pueden ser la causa de una

mayor señal hipóxica y por tanto de un incremento de la eritropoyesis. En condiciones normoxémicas, la liberación inapropiada de eritropoyetina puede ocurrir en el contexto de tumores renales o nefropatía poliquística. Cada uno de estos casos provoca policitemia verdadera, pero la causa última en cada caso es extrínseca a la médula ósea; por lo tanto, se las denomina “policitemias secundarias”.

La policitemia primaria, también conocida como policitemia verdadera, se debe a un defecto en el propio sistema hematopoyético. Se caracteriza por la proliferación independiente de eritropoyetina autónoma de precursores eritrocíticos en la médula ósea. En la abrumadora mayoría de los casos, esto se debe a la adquisición de una mutación en el gen que codifica a JAK2, una proteína tirosina cinasa esencial para la señalización descendente a través del receptor de epo. Más de 95% de los pacientes con policitemia verdadera tiene la mutación JAK2 V617F, que tiene como resultado la proliferación eritrocítica independiente de eritropoyetina. Se ha descrito una mutación más en el exón 12 del gen para JAK2, que tiene efectos similares.

El diagnóstico diferencial de policitemia y un método para su manejo se describen en el capítulo 11.

Anemias hemolíticas

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Definir hemólisis y anemia hemolítica
- ✓ Conocer las pruebas para reconocer:
 - ✓ destrucción excesiva de eritrocitos
 - ✓ producción de células en la médula ósea a un ritmo mayor del normal
- ✓ Clasificar las anemias hemolíticas en los tipos congénito y adquirido, y conocer los factores etiológicos en cada división
- ✓ Diferenciar entre hemólisis intravascular y extravascular, y reconocer las características de laboratorio de cada una
- ✓ Comprender el modo de herencia, la base bioquímica y las características clínicas y de laboratorio de la esferocitosis hereditaria (EsH)
- ✓ Entender el funcionamiento normal de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la patogenia y las características clínicas de los síndromes hemolíticos relacionados con su deficiencia
- ✓ Aprender que los trastornos del funcionamiento de la globina, como la drepanocitemia, son subtipos de anemia hemolítica
- ✓ Explicar la participación de los autoanticuerpos en la producción de anemias hemolíticas y conocer los tipos de enfermedad con que se relacionan
- ✓ Familiarizarse con algunas causas de anemias hemolíticas adquiridas no inmunitarias

El término hemólisis describe el acortamiento del lapso de vida de un eritrocito maduro. Las reducciones pequeñas o moderadas en la supervivencia de los eritrocitos no necesariamente producen un efecto clínico obvio: la mayor producción de eritrocitos por la médula ósea, estimulada por la eritropoyetina, será suficiente para compensar el aumento en la destrucción de glóbulos rojos. Sin embargo, reducciones más notables en el lapso de vida de los eritrocitos –p. ej., de cinco a 10 días respecto al lapso habitual de 120 días– abrumará la capacidad de la médula ósea de ampliar la producción eritrocítica y dará por resultado *anemia hemolítica*.

Este incremento compensatorio en la producción eritrocítica requiere el funcionamiento adecuado de la médula ósea y una eritropoyesis eficaz. Empero, se observa una respuesta medular subóptima cuando hay factores hematínicos insuficientes, cuando los precursores eritrocíticos están dañados, cuando la médula es infiltrada por células cancerosas y cuando la eritropoyesis es ineficaz, como en la talasemia. En cada una de estas circunstancias, la hemólisis dará por resultado anemia con mayor facilidad.

En la mayoría de las anemias hemolíticas, los macrófagos de bazo, hígado y médula ósea eliminan eritrocitos de la circulación por fagocitosis. Esto se denomina hemólisis extravascular. En contraste, en la hemólisis intravascular los eritrocitos se rompen y liberan su hemoglobina (Hb) directamente en la circulación. El sitio intravascular/extravascular de la destrucción de eritrocitos puede dar indicios sobre la etiología subyacente de la hemólisis.

Datos de laboratorio de hemólisis

Tanto las investigaciones de laboratorio bioquímicas como las hematológicas pueden dar indicios sobre la hemólisis. Cuando los eritrocitos son destruidos, ya sea en la circulación o por el sistema reticuloendotelial, su grupo hemo es convertido primero en biliverdina y luego en bilirrubina. La bilirrubina no conjugada es insoluble y se transporta al hígado unida a albúmina; aquí experimenta glucuronidación para facilitar su excreción. Sin embargo, si la destrucción eritrocítica aumenta la glucuronidación puede saturarse, de modo que la bilirrubina no conjugada se acumula. Es así como

la hemólisis, sea intravascular o extravascular, dará por resultado un aumento en la concentración plasmática de bilirrubina no conjugada.

La deshidrogenasa láctica (LDH), una enzima presente en los eritrocitos, también se libera de éstos cuando sufren lisis. La degradación eritrocítica intravascular puede ocasionar un aumento muy notable de la LDH sérica, mientras que las soluciones de continuidad en la membrana eritrocítica causadas por fagocitosis parcial en caso de hemólisis extravascular también pueden provocar aumento de la LDH sérica.

Entre los marcadores bioquímicos específicos de hemólisis intravascular está el decremento de la haptoglobina sérica. Cuando los eritrocitos experimentan lisis intravascular, dejan escapar hemoglobina libre; la haptoglobina se une a esta hemoglobina libre, con lo que limita sus efectos oxidantes potencialmente dañinos. El complejo hemoglobina-haptoglobina es fagocitado por macrófagos de hígado y bazo, de lo que resulta una concentración plasmática baja o incluso nula de haptoglobina. Cuando ésta se satura, el grupo hemo libre puede unirse a albúmina para formar metahemalbúmina, la cual también puede detectarse por medios bioquímicos. La hemoglobina libre puede detectarse en el plasma y pasar a través de los glomérulos renales, de modo que se detecta asimismo en la orina, lo que constituye la hemoglobinuria (nótese la diferencia respecto de la hematuria, que es la presencia de eritrocitos intactos en la orina). La hemoglobina también puede ser captada por las células de los túbulos renales y convertida en el complejo de almacenamiento hemosiderina. Ésta puede detectarse mediante tinción de Perls de depósitos centrifugados de orina, tanto en células tubulares descamadas como extracelularmente.

Desde el punto de vista hematológico, la hemólisis se caracteriza por indicios de mayor impulso eritrocítico, que se manifiesta como un mayor recuento de reticulocitos. El número de éstos en la sangre se expresa como un porcentaje del número total de eritrocitos o como un número absoluto por litro de sangre; en adultos normales, el porcentaje está en el intervalo de 0.5 a 3.0% y el recuento absoluto es de $20 \text{ a } 100 \times 10^9/\text{L}$. Un aumento en el recuento absoluto de reticulocitos es una indicación de mayor actividad eritropoyética y, en general, a mayor recuento, mayor el ritmo de suministro de eritrocitos viables a la circulación. El porcentaje de reticulocitos puede aumentar hasta a 50% o más cuando la actividad eritropoyética es intensa, como en la hemólisis muy activa, aunque debe hacerse notar que la reticulocitosis no es una característica *específica* de la hemólisis; se observará siempre que haya un mayor impulso eritrocítico, por ejemplo durante la respuesta a la pérdida hemática

aguda, o después de la reposición de vitamina B12, ácido fólico o hierro en una situación de anemia secundaria a deficiencia de dichos elementos.

El tamaño ligeramente mayor de los reticulocitos respecto a los eritrocitos maduros ocasionará un ligero aumento del volumen celular medio. Dado que la hemólisis también incrementará la demanda de ácido fólico por la médula ósea, también puede desarrollarse macrocitosis secundaria a deficiencia de folato si esta mayor demanda no es satisfecha por una ingesta adecuada (véase también capítulo 2).

Además de presentar policromasia por la reticulocitosis, el frotis de sangre periférica en caso de hemólisis variará según la causa subyacente: las características morfológicas específicas de diferentes anemias hemolíticas se describen con más detalle en las siguientes secciones. Sin embargo, por lo general la hemólisis extravascular se relaciona con esferocitosis en el frotis de sangre periférica, debido a la fagocitosis parcial de eritrocitos por el bazo, mientras que la hemólisis intravascular se caracteriza por fragmentación de eritrocitos (esquistocitos).

En casos en que se emprende el examen de la médula ósea, habrá indicios de mayor eritropoyesis. Es posible una valoración semicuantitativa del grado de hiperplasia eritrocítica si se determina el cociente mielocítico/eritrocítico (M/E) en la médula ósea. Éste se define como el cociente del número de células de la serie neutrofílica (incluidos granulocitos maduros) sobre el número de eritroblastos en la médula ósea; un valor normal es de alrededor de 3:1. La médula ósea con hiperplasia eritrocítica es también hipercelular, debido al remplazo de células adiposas por eritroblastos (figura 3-1). En la hemólisis crónica, el tejido hematopoyético puede extenderse dentro de las cavidades medulares pero por lo común sólo contiene grasa, y puede desarrollarse hematopoyesis extramedular en hígado y bazo.

Una vez más, estas características hematológicas no son específicas de la hemólisis. La hiperplasia eritrocítica también puede verse después de hemorragia, en anemias megaloblásticas y sideroblásticas (en las cuales la eritropoyesis es notablemente ineficaz, página 11), y en trastornos neoplásicos como policitemia y eritroleucemia.

Las características de laboratorio de la hemólisis se resumen en el cuadro 3-1.

Características clínicas de la hemólisis

Las anemias hemolíticas varían mucho en sus presentaciones clínicas. Algunas producen un cuadro hemolítico leve, crónico, bien compensado,

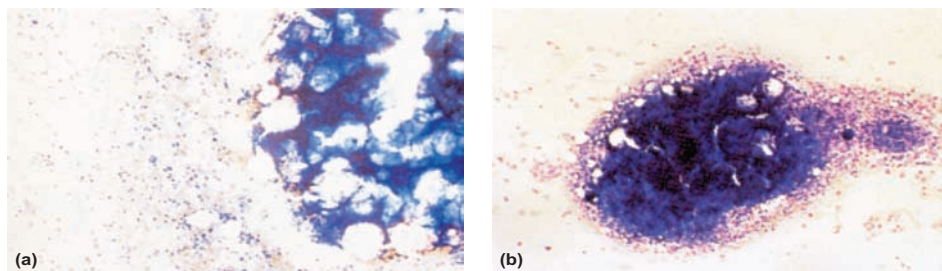


Figura 3-1. (a) Fragmento de médula ósea normocelular: alrededor de la mitad del volumen consiste en células hematopoyéticas (que se tiñen de azul), y el resto son células adiposas redondeadas sin tinción. (b) Fragmento de médula ósea notablemente hiper celular, como podría verse en la respuesta a la hemólisis: virtualmente todas las células adiposas son sustituidas por células hematopoyéticas.

mientras que otras se manifiestan de manera aguda con hemólisis repentina y un descenso rápido de la hemoglobina. Las diferentes presentaciones clínicas que se observan con diferentes causas de hemólisis se analizan con más detalle en las siguientes secciones, pero entre las características comunes se incluyen palidez e ictericia secundaria a los valores elevados de bilirrubina. Puede observarse esplenomegalia: en la hemólisis crónica es posible que refleje la participación del bazo en la eritropoyesis extramedular cuando se excede la capacidad de las cavidades medulares normales de apoyar la producción de eritrocitos, mientras que en las anemias hemolíticas agudas floridas puede reflejar el volumen de eritrocitos que se fagocitan en el bazo. Entre las complicaciones a largo plazo de la hemólisis crónica podrían incluirse expansión de la eritropoyesis en las cavidades medulares, adelgazamiento del hueso cortical, deformidades óseas (p. ej., abombamiento frontal y parietal) y, muy rara vez, fracturas patológicas. Es común ver cálculos biliares pigmentados.

Los pacientes con trastornos hemolíticos también están en riesgo de episodios de aplasia eritrocítica pura. En esta enfermedad, que suele resultar de infección por el parvovirus B19, hay

ausencia completa o casi completa de maduración eritrocítica. El parvovirus se une al antígeno carbohidrato P en las superficies de las células progenitoras eritrocíticas y ejerce un efecto citotóxico directo. En pacientes con lapso de vida normal de los eritrocitos, el cese temporal de la maduración eritrocítica que esto causa puede reducir la concentración de hemoglobina, pero por lo común carece de importancia clínica desde una perspectiva hematológica. Sin embargo, en estados hemolíticos, la combinación de reticulocitopenia y acortamiento preexistente del lapso de vida eritrocítico puede tener un efecto catastrófico en la concentración de Hb. Los pacientes afectados pueden requerir transfusión urgente de eritrocitos.

Clasificación de las anemias hemolíticas y formulación de un diagnóstico

Las características de laboratorio y clínicas anteriores describen aspectos generales de los estados hemolíticos, pero no definen la causa

Cuadro 3-1. Datos de laboratorio indicativos de hemólisis

Hemólisis extravascular	Hemólisis intravascular
Hiperbilirrubinemia (no conjugada)	Hiperbilirrubinemia (no conjugada)
	Haptoglobina sérica reducida o ausente
	Hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosideruria
	Metahemalbuminemia*
Aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) sérica	Aumento considerable en la LDH sérica
Reticulocitosis	Reticulocitosis
Esferocitos	Fragmentos eritrocíticos (esquistocitos)

Nota: *En la actualidad se usa rara vez en la investigación de pacientes.

subyacente de la hemólisis. Muchos trastornos se relacionan con decremento de la supervivencia de los eritrocitos, pero pueden clasificarse simplemente como congénitos o adquiridos. En el caso de las causas congénitas, el defecto subyacente suele ser intrínseco al eritrocito en sí, y afecta la membrana del eritrocito, sus enzimas o su hemoglobina. En contraste, las causas adquiridas por lo común (pero no de manera exclusiva) se deben a defectos fuera del eritrocito, y pueden dividirse en las que tienen una base inmunitaria y las que carecen de ella. Este panorama general se resume en la figura 3-2, y los trastornos individuales se delinean enseguida.

Anemias hemolíticas congénitas

Hemólisis por defectos de la membrana eritrocítica

Dado que el diámetro de un glóbulo rojo normal es similar al de la luz capilar más pequeña, es esencial que el eritrocito sea capaz de sufrir deformaciones significativas al circular, y al mismo tiempo mantenga su integridad estructural y no sea fragmentado. Estas necesidades contrastantes son satisfechas por un citoesqueleto eritrocítico flexible, que interactúa con la membrana fosfolipídica de la célula. Entre los componentes clave del citoesqueleto están α -espectrina y β -espectrina, actina y proteína 4.1, mientras que entre las conexiones entre el citoesqueleto y la bicapa lipídica suprayacente del eritrocito se encuentran banda 3, glucoproteína relacionada con Rh y glucoproteína C (véase figura

3-3). Los defectos en cualquiera de estas proteínas ponen en peligro la integridad del eritrocito y acortan su lapso de vida.

Esferocitosis hereditaria (EsH)

La anemia hemolítica más común debida a un defecto de la membrana es la esferocitosis hereditaria (EsH), que afecta a una de cada 3 000 personas de origen europeo del norte. Alrededor de 60% de los pacientes tienen mutaciones que afectan el gen de anquirina, un conector crítico entre la bicapa fosfolipídica y los heterodímeros filamentosos de espectrina del citoesqueleto eritrocítico. La pérdida de anquirina provoca entonces reducciones secundarias en espectrina y proteína 4.1. Sin embargo, los defectos en otras proteínas relacionadas con la membrana pueden tener efectos similares, y la naturaleza molecular de la EsH es en consecuencia muy heterogénea. También se han descrito defectos en espectrina misma, banda 3, proteína 4.2 y complejo Rh, y se han definido una variedad de mutaciones distintas. En una minoría de los casos no puede identificarse una causa molecular. Aunque el grueso de las familias afectadas muestran herencia autosómica dominante, en otras se han identificado patrones autosómicos recesivos.

La consecuencia del desacoplamiento de las conexiones entre la membrana y su citoesqueleto es una tendencia a liberar lípidos de la bicapa en la forma de vesículas sin citoesqueleto. Esto ocasiona la pérdida de área superficial de la membrana, por lo cual las células adoptan una forma esferoide en vez de bicóncava. El paso repetido por el

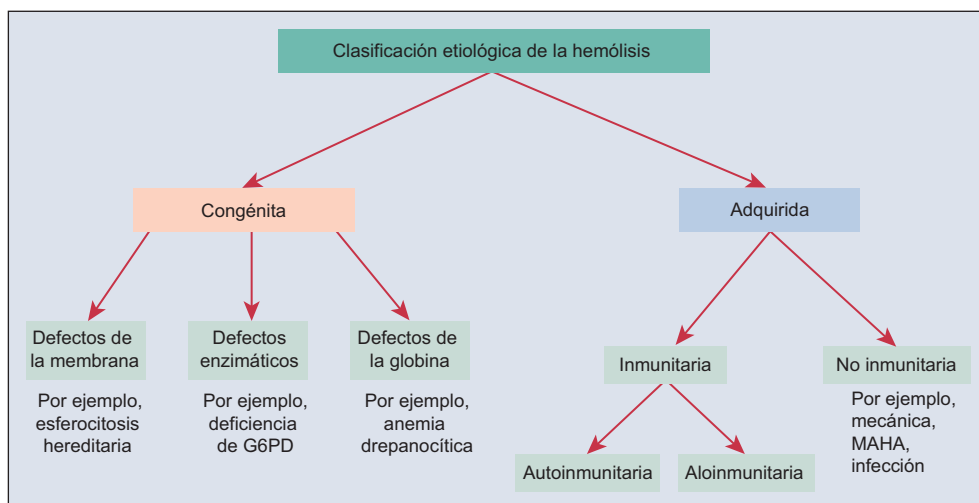


Figura 3-2. Una clasificación de la anemia hemolítica por etiología. Abreviaturas: G6PD, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; MAHA, anemia hemolítica microangiopática.

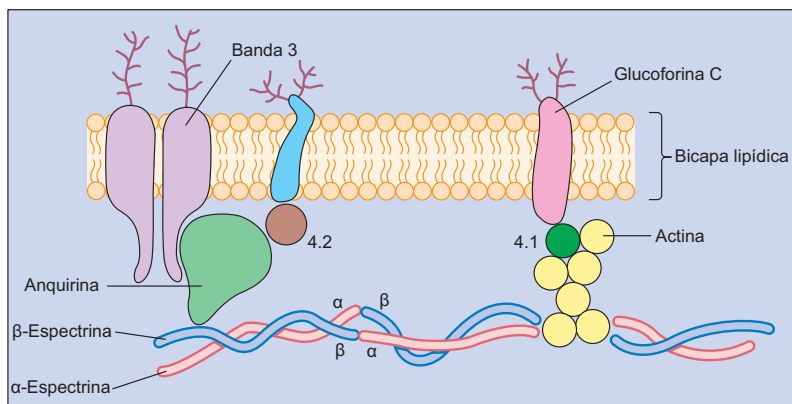


Figura 3-3. Representación esquemática de la membrana y el citoesqueleto del eritrocito.

bazo agrava el cambio esferocítico. Al ser menos deformables que los eritrocitos normales, el paso de los esferocitos por los cordones esplénicos se ve obstaculizado: las células atrapadas son engullidas y destruidas por los macrófagos esplénicos, lo cual reduce la supervivencia eritrocítica y causa hemólisis extravascular.

Como podría esperarse de un trastorno tan heterogéneo al nivel molecular, la EsH es muy variable en su presentación clínica. Alrededor de 20% de todos los pacientes con EsH tienen enfermedad leve con hemólisis bien compensada. Estos pacientes tendrán hemoglobina casi normal mantenida por un recuento reticulocítico mayor del normal, y presentarán sólo esferocitosis y esplenomegalia leves. De hecho, tales sujetos ni siquiera suelen acudir al médico sino hasta que presentan complicaciones de hemólisis crónica en la edad adulta (p. ej., cálculos biliares). La mayoría de los pacientes tienen enfermedad moderada que se caracteriza por una concentración de Hd (Hb) de 8 a 11 g/dL, mientras que un pequeño porcentaje tienen enfermedad grave que requiere transfusiones intermitentes o incluso regulares.

Entre las complicaciones de la hemólisis crónica en la EsH están cálculos biliares pigmentados (y quizá relacionados con obstrucción de vías biliares). Pueden ocurrir crisis aplásicas secundarias a infección por el parvovirus B19, y debe hacerse notar que muchas infecciones intercurrentes por lo demás triviales causan episodios de aumento de la hemólisis, lo que a veces hace necesario transfundir. En ocasiones se observa también anemia megaloblástica por deficiencia de folato, como en otros trastornos hemolíticos crónicos. Esto se debe a una mayor necesidad de folato en la médula ósea hiperactiva, y se observa en particular cuando la alimentación es inadecuada.

Diagnóstico y tratamiento

Las características clínicas cardinales son antecedente familiar, ictericia leve, palidez y esplenomegalia, pero es claro que éstas no permiten distinguir entre EsH y otras formas de anemia hemolítica hereditaria. Entre los datos de laboratorio se incluyen las características generales de la hemólisis (anemia, reticulocitosis y bilirrubina plasmática elevada, como antes), pero también la presencia de esferocitos en el frotis de sangre periférica (figura 3-4). Aunque también suelen verse esferocitos en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria (véase más adelante), su presencia en el contexto de un antecedente familiar positivo y una prueba de antiglobulina directa negativa sugerirá fuertemente EsH; y, de hecho, en tales pacientes no se requerirían más pruebas diagnósticas.

Cuando se necesitan datos más definitivos para el diagnóstico, puede emplearse la prueba de unión a eosina-5-maleamida (EMA). La EMA es un colorante fluorescente que se une a la proteína transmembrana banda 3 en la superficie del eritrocito. El grado de unión

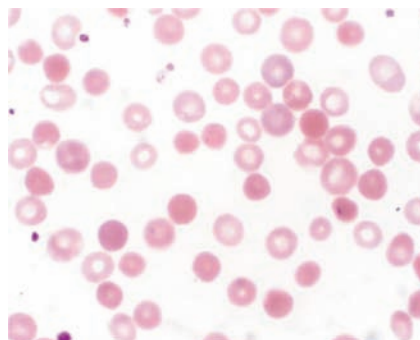


Figura 3-4. Frotis de sangre de un paciente con EsH que revela muchos esferocitos.

puede estimarse mediante análisis por citometría de flujo de una señal fluorescente emitida por la superficie celular (véase una exposición ulterior de la citometría de flujo en el capítulo 5). La EsH, y otros trastornos de la membrana que alteran el citoesqueleto eritrocítico y su conexión con la bicapa fosfolipídica, reducirán la unión a EMA y la señal fluorescente. No suele ser necesario dilucidar cuál proteína está afectada para la atención clínica del paciente; pero si se requiere, o si otras pruebas han arrojado resultados limítrofes, las proteínas de la membrana eritrocítica pueden someterse a electroforesis en un gel de poliacrilamida desnaturizante.

El tratamiento de la EsH debe personalizarse conforme a la gravedad del caso individual. Todos los pacientes deben recibir complementos de ácido fólico, a la luz de su mayor tasa de eritropoyesis. Es probable que los niños con enfermedad grave requieran esplenectomía; ésta también debe considerarse para aquellos pacientes con enfermedad moderadamente grave. Además de reducir en grado considerable la hemólisis y alargar el lapso de vida de los eritrocitos, esto reducirá la probabilidad de complicaciones a largo plazo. Sin embargo, la esplenectomía elevará el riesgo de infección significativa, en particular por microorganismos encapsulados. Este riesgo es especialmente alto en niños menores de cinco años, y por tanto la esplenectomía suele posponerse hasta los cinco a 10 años de edad. La preparación preoperatoria debe incluir la administración de las vacunas neumocócica y meningocócica y contra *Haemophilus influenzae* tipo b, y se recomienda el uso profiláctico de por vida de penicilina V después de la esplenectomía, en un intento de prevenir el desarrollo de infección grave por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y otros microorganismos encapsulados.

Eliptocitosis hereditaria y piroptocitosis hereditaria

La eliptocitosis hereditaria (EIH) también es un trastorno relativamente común, en especial en regiones en que el paludismo es endémico. Como en el caso de la EsH, es heterogénea a nivel molecular y clínico. La mayoría de las familias tienen defectos en la espectrina α , aunque pueden estar afectados otros componentes del citoesqueleto eritrocítico. Si bien la mayoría de los pacientes están libres de signos y síntomas clínicos, algunos tendrán una anemia hemolítica sintomática crónica. Todos presentan la forma muy característica de los eritrocitos en los frotis de sangre periférica (figura 3-5).

En caso de trastorno grave de la multimerización de la espectrina, los pacientes suelen tener anemia hemolítica grave desde la niñez, con morfología caprichosa de los eritrocitos en sangre periférica, como microesferocitos y poiquilocitos. Se dice que tales pacientes tienen piroptocitosis hereditaria,

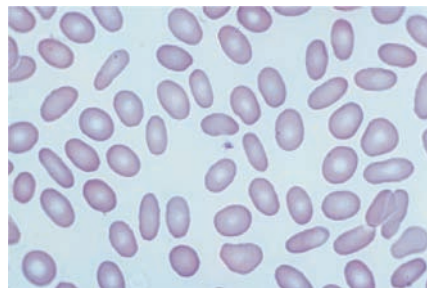


Figura 3-5. Frotis de sangre de un paciente con eliptocitosis hereditaria que revela una elevada proporción de eritrocitos elípticos.

aunque el análisis molecular muestra que de hecho se trata de un estado homocigoto o heterocigoto mixto para la mutación que causa la EIH.

Hemólisis por anomalías de las enzimas eritrocíticas

Las anemias hemolíticas también pueden deberse a anomalías congénitas de las enzimas necesarias para la transferencia de energía en el metabolismo de la glucosa. El eritrocito requiere un suministro continuo de energía para mantener la flexibilidad de su membrana y la forma celular, la regulación de las bombas de sodio y potasio, y el mantenimiento de la Hb en la forma ferrosa, reducida. Dado que los eritrocitos maduros carecen de mitocondrias, dependen principalmente de la vía glucolítica anaeróbica para el metabolismo de glucosa y la generación de ATP.

También hay una vía oxidativa directa alterna para el metabolismo de la glucosa, la vía de las pentosas fosfato, en la cual el 6-fosfato de glucosa se oxida de modo directo, lo que al final conduce a la producción de metabolitos que pueden reincorporarse a la vía glucolítica anaeróbica. Aunque esta lanzadera no genera ATP de manera directa, es capaz de reducir NADP⁺ a NADPH, que a su vez puede oxidarse para mantener el glutatión reducido (GSH). Por tanto, la importancia de la vía de las pentosas fosfato radica en su capacidad de generar un fondo de “actividad reductora” que puede usarse para mantener los grupos sulfhidrilo de la hemoglobina, las enzimas eritrocíticas y las proteínas de membrana en sus formas reducidas funcionales (véase figura 3-6).

Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), la primera enzima de la vía de las pentosas

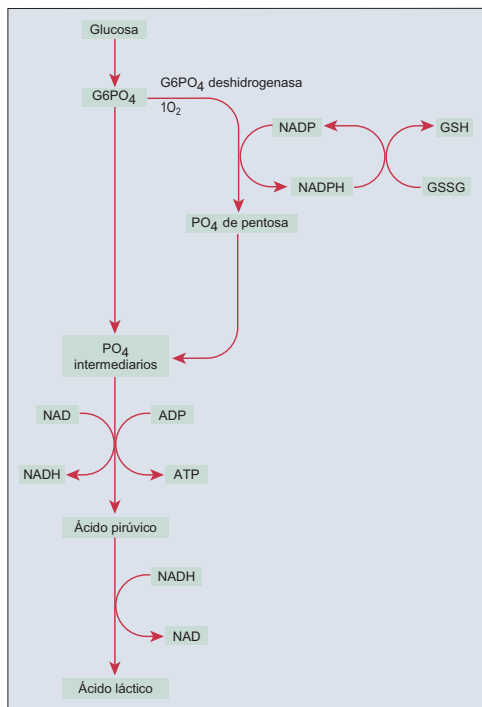


Figura 3-6. Representación esquemática de la vía metabólica de la glucosa en el eritrocito, para mostrar el importante cometido de la G6PD. La disminución de la actividad de la enzima causa deficiencia de los compuestos reductores NADPH y GSH.

fosfato, impedirá la generación normal de NADPH, con ulterior sensibilización de los eritrocitos al estrés oxidativo. La base molecular de la deficiencia de G6PD es altamente variable, con diversas mutaciones puntuales en el gen para la G6PD en el cromosoma X, de lo que resultan enzimas con actividad, cinética e interacciones alteradas. La enzima G6PD normal se designa tipo B, y es la forma prevalente en el mundo; la G6PD tipo A es una variante normal presente en alrededor de 20% de los individuos sanos con ancestros africanos. Entre las formas defectuosas de G6PD se incluyen la variante A-africana, en la cual la actividad enzimática se reduce a alrededor de 10%, y la variante mediterránea, en la cual la actividad enzimática está aún más limitada, a 1 a 3% de lo normal. Juntas, estas dos mutaciones representan >95% de todos los casos de deficiencia de G6PD.

Dado que el gen para G6PD se encuentra en el cromosoma X, los individuos afectados son varones (las mujeres homocigotas también están afectadas, pero son raras; la lyonización sesgada también puede ocasionar actividad enzimática reducida en algunas mujeres heterocigotas). Se ha estimado que hasta 400

millones de personas en todo el mundo están afectadas; la prevalencia es alta en regiones en que el paludismo es endémico. Se ha mostrado que la deficiencia confiere alguna protección contra el paludismo por *Plasmodium falciparum*, y las mujeres heterocigotas con paludismo tienen menores recuentos del parásito en sus eritrocitos que las mujeres sin deficiencia de G6PD. Se observa deficiencia de la enzima en alrededor de 20% de los individuos con ancestros originarios de África central, y también se encuentra en grado variable en sur de Europa, Oriente medio, India, Tailandia y sur de China. Es muy rara en personas originarias del norte de Europa.

Dado que la G6PD tiene un cometido crítico en el mantenimiento del fondo de poder reductor en el eritrocito, los pacientes con concentraciones bajas de la enzima están mal protegidos contra agresiones oxidativas; algunos fármacos e incluso alimentos causan considerable daño oxidativo al eritrocito. Cuando éste se expone a agentes oxidantes, la hemoglobina se convierte en metahemoglobina y se desnaturaliza. Entonces la hemoglobina desnaturalizada se precipita, formando inclusiones en el glóbulo rojo (llamadas cuerpos de Heinz, que se detectan con tinción supravital, como en la figura 3-7). Los cuerpos de Heinz, y la porción de la membrana eritrocítica a la cual se unen, son eliminados por macrófagos esplénicos cuando los hematíes pasan por el bazo; las células sin cuerpos de inclusión resultantes exhiben zonas sin teñir en su periferia ("células mordidas" en la figura 3-8). Los eritrocitos con daño oxidativo de la membrana son eliminados extravascularmente por el bazo, aunque las respuestas agudas a una agresión oxidativa grave también pueden provocar hemólisis intravascular.

Entre los fármacos oxidantes que pueden inducir este tipo de anemia hemolítica se incluyen antipalúdicos (p. ej., primaquina y cloroquina), sulfonamidas, nitrofurantoína, cloranfenicol, ácido acetilsalicílico (en dosis altas), dapsona, fenacetina y análogos de vitamina K.

Se dispone de varios ensayos y pruebas para la detección de deficiencia de G6PD. En ellos de

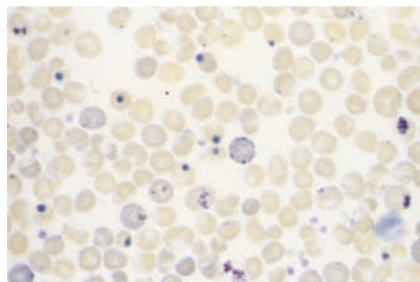


Figura 3-7. Cuerpos de Heinz unidos a membrana consistentes en hemoglobina desnaturalizada (tinción supravital con violeta de metilo).

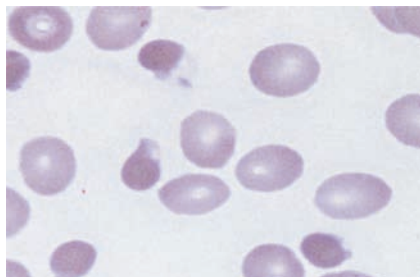


Figura 3-8. Células "mordidas" en el frotis de sangre de un paciente con deficiencia de G6PD que había recibido primaquina. Estos eritrocitos tienen forma irregular, son anormalmente densos y muestran una zona poco teñida adyacente a parte de la membrana celular (tinción MGG).

evalúa la producción de NADPH por los eritrocitos en presencia de un exceso de G6PD. El NADPH es detectado por espectrofotometría, en virtud de su capacidad de reducir el nitroazul de tetrazolio (NBT) en presencia de un agente de transferencia de electrones, o por su capacidad de emitir fluorescencia bajo radiación ultravioleta.

Una variedad de síndromes clínicos pueden relacionarse con variantes de G6PD que tienen actividad enzimática reducida. La más común de éstas es la hemólisis aguda episódica. La mayor parte del tiempo, los pacientes con las dos variantes de G6PD comunes (tipos A- y mediterráneo) se encuentran bien y tienen concentraciones normales de Hb, con sólo un ligero acortamiento del lapso de vida de los eritrocitos. Se producen episodios de anemia hemolítica durante infecciones o después de la exposición a fármacos y agentes químicos oxidantes. La hemólisis suele comenzar uno a tres días después de la exposición al estresante oxidativo, y la anemia es máxima unos siete a 10 días después de la exposición. La magnitud del decremento en la concentración de Hb depende en parte de la cantidad y naturaleza del fármaco que se administra, y en parte del grado de reducción de la actividad enzimática. Durante este tiempo es posible que el paciente informe un color oscuro de la orina a causa de hemoglobinuria. Un subtipo de hemólisis aguda es el favismo, un síndrome en el cual ocurre una anemia hemolítica aguda después de la ingestión de habas (*Vicia fava*) en individuos con deficiencia de G6PD (por lo común de tipo mediterráneo). El favismo suele afectar a niños; se produce anemia grave con rapidez, y a menudo se acompaña de hemoglobinuria. Las habas contienen dos β -glucósidos, vicina y convicina, que generan radicales libres y en consecuencia oxidan la GSH y otros constituyentes del eritrocito.

Aunque la mayoría de los pacientes con deficiencia de G6PD tienen episodios hemolíticos, algunos sujetos con defectos enzimáticos graves presentan un cuadro hemolítico más crónico, con

exacerbaciones oxidativas. En estos pacientes, la hemólisis crónica es en mayor medida extravascular.

Otra posible presentación de la deficiencia de G6PD se da en la niñez, con hiperbilirrubinemia. Una combinación de daño oxidativo de los eritrocitos junto con inmadurez del sistema conjugante de bilirrubina puede ocasionar hiperbilirrubinemia, que a veces hace necesaria la exanguinotransfusión. Los individuos afectados se recuperan por completo después del periodo neonatal, pero pueden desarrollar hemólisis aguda episódica en la vida posterior.

Tratamiento de la deficiencia de G6PD

El tratamiento por lo general se concentra en evitar precipitantes oxidativos de la hemólisis. En muchos casos, la hemólisis es autolimitante: en pacientes con la variante A-, por ejemplo, después de unos 10 días la concentración de Hb comienza a aumentar y puede alcanzar valores normales, aunque continúe la agresión por el fármaco oxidante. Ello se debe a que en estos pacientes sólo los eritrocitos más viejos tienen concentraciones de G6PD suficientemente bajas para ser afectados. A medida que aumenta el recuento de reticulocitos disminuye el efecto de la exposición al agente oxidante. En el caso de pacientes con la variante mediterránea, en quienes la actividad promedio de la enzima es menor, los episodios hemolíticos no suelen ser autolimitados, y tal vez se requiera la transfusión de concentrado eritrocítico en situaciones de hemólisis grave.

Otras deficiencias de enzimas eritrocíticas que causan hemólisis

La G6PD no es la única enzima cuya deficiencia puede causar hemólisis. La deficiencia de piruvato cinasa es otro ejemplo relativamente común, que afecta a individuos de todos los orígenes étnicos. Como en el caso de la deficiencia de G6PD, se piensa que tiene un efecto protector en la infección por *Plasmodium falciparum*, lo cual explicaría su prevalencia relativamente elevada. Al nivel molecular se trata de un trastorno muy heterogéneo, y los pacientes más afectados son heterocigotos mixtos. Esta heterogeneidad se refleja en la presentación clínica, pero suele haber anemia hemolítica crónica, y algunos pacientes se benefician de la esplenectomía.

Hemólisis por defectos de la hemoglobina

La tercera categoría de anemias hemolíticas congénitas se relaciona con defectos en la estructura de la hemoglobina. Estos trastornos se resumen como parte

de la clasificación de las anemias hemolíticas, pero se consideran con más detalle en el capítulo 4. En pocas palabras, las variantes estructurales de las cadenas globina pueden afectar el lapso de vida del eritrocito; la anemia drepanocítica es el ejemplo mejor descrito. Una tendencia de la variante HbS a polimerizarse en condiciones de baja presión parcial de oxígeno causa la distorsión del eritrocito en la bien conocida forma drepanocítica. Las células distorsionadas son sometidas a hemólisis intravascular y extravascular.

Anemias hemolíticas adquiridas

En las anemias hemolíticas adquiridas, los eritrocitos son destruidos por mecanismos inmunitarios o no inmunitarios.

Anemias hemolíticas inmunitarias

En estos trastornos, antígenos en la superficie de los eritrocitos reaccionan con anticuerpos, lo que a veces activa el complemento. Eritrocitos cubiertos con IgG interactúan con los receptores Fc en macrófagos del bazo, y son fagocitados por completo o en parte. Cuando la fagocitosis es parcial, la célula dañada vuelve a la circulación como un esferocito. Los eritrocitos que también están cubiertos por el componente del complemento C3 activado pueden interactuar con receptores de C3 en los macrófagos, y suelen ser fagocitados por completo. En la mayoría de los casos en que se activa el complemento la secuencia en cascada sólo procede hasta el depósito de C3 en la superficie celular. En unos pocos casos, la activación del complemento procede más allá y permite el depósito del complejo de ataque de membrana (C5-C9), con hemólisis intravascular resultante.

Las anemias hemolíticas inmunitarias pueden deberse a autoanticuerpos; esto es, anticuerpos formados contra uno o más constituyentes antigénicos de los propios tejidos del individuo. Entre ellas se incluyen la anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) y algunas anemias hemolíticas relacionadas con fármacos. Sin embargo, también es posible el desarrollo de anemia hemolítica aloinmunitaria, como consecuencia de la producción de anticuerpos contra eritrocitos de otro individuo, como en las reacciones transfusionales hemolíticas y la enfermedad hemolítica del neonato (capítulo 15). Un mecanismo más por el cual la disregulación inmunitaria puede ocasionar hemólisis se encuentra en el raro trastorno hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), que ocurre cuando un defecto adquirido en la membrana del eritrocito causa hemólisis mediada por complemento (recuadro 3-1). Cada uno de estos subtipos de hemólisis inmunitaria se considera con mayor detalle enseguida.

Anemias hemolíticas autoinmunitarias

En el cuadro 3-2 se presenta una clasificación de las anemias hemolíticas autoinmunitarias. La dependencia respecto de la temperatura de la afinidad de unión del autoanticuerpo por su antígeno de superficie eritrocítica determinará el cuadro clínico. Los autoanticuerpos “calientes” (“piroanticuerpos”) reaccionan mejor con el antígeno eritrocítico a 37°C, y suelen ser del subtipo IgG. Los anticuerpos “fríos” (“crioanticuerpos”) reaccionan mejor a temperaturas menores de 32°C (por lo común menores de 15°C) y, dado que por lo común son del subtipo IgM, son capaces de aglutinar eritrocitos.

AHAI caliente

En la AHAI caliente idiopática, la hemólisis domina el cuadro clínico y no se encuentran datos de ninguna otra enfermedad. En la AHAI secundaria, la hemólisis se relaciona con una enfermedad primaria como leucemia linfocítica crónica o lupus eritematoso sistémico (LES). Alrededor de 50 a 70% de los autoanticuerpos “calientes” muestran especificidad por el sistema de antígenos Rh (véase capítulo 15), y algunos de los restantes, por otros sistemas de antígenos de grupo sanguíneo. Es incierto el mecanismo patológico por el cual se producen estos anticuerpos.

Los eritrocitos cubiertos de anticuerpo sufren fagocitosis parcial o completa en el bazo y por las células de Kupffer del hígado. Puede haber además activación parcial de la cascada del complemento, aunque es raro que se complete el complejo de ataque de membrana del complemento, lo cual es una consecuencia probable de la actividad de las proteínas reguladoras del complemento, factores I y H.

Cuadro 3-2. Clasificación de las AHAI

Causada por anticuerpos reactivos a calor

Idiopática

Secundaria (leucemia linfocítica crónica, linfoma, lupus eritematoso sistémico [LES], algunos fármacos)

Causada por anticuerpos reactivos a frío

Enfermedad por hemaglutinina fría

Idiopática

Secundaria (infección por *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa, linfomas)

Crioheemoglobinuria paroxística

Idiopática

Secundaria (algunas infecciones virales, sífilis congénita y terciaria)

La presentación clínica de la AHAI caliente es muy variable pero, a diferencia de la AHAI fría, no se relaciona con la temperatura ambiente. Los pacientes suelen ser mayores de 50 años. Algunos sujetos con hemólisis florida están muy enfermos, con inicio agudo de anemia grave; otros tienen pocos síntomas o ninguno y anemia crónica leve o incluso un estado hemolítico compensado. Es común la ictericia ligera, y puede encontrarse esplenomegalia.

Entre los datos hematológicos se incluyen anemia, esferocitosis (figura 3-9), reticulocitosis, eritrocitos nucleados ocasionales en la sangre periférica y a veces leucocitosis neutrofílica. Sin embargo, la investigación diagnóstica crítica es la prueba de antiglobulina directa (también llamada prueba de Coombs directa). En ella, eritrocitos lavados del paciente se incuban con una antiglobulina humana, que es capaz de unirse a anticuerpos en la superficie eritrocítica. Al ser divalente, la antiglobulina humana puede unirse a IgG de dos eritrocitos, y por tanto puede aglutinar células cubiertas de anticuerpo. Tal aglutinación de glóbulos rojos constituye una prueba de antiglobulina directa positiva. Las células no cubiertas con IgG permanecerán sin aglutinar. La prueba también puede hacerse específica para subtipos individuales de IgG y para componentes del complemento que pueden encontrarse en la superficie del eritrocito en la AHAI. Sin embargo, debe hacerse notar que una prueba de antiglobulina directa positiva no siempre implica hemólisis activa: estudios con donadores de sangre sanos sugieren que hasta una de cada 10 000 personas dará un resultado positivo sin consecuencias hematológicas.

En la mayoría de los pacientes, la hemólisis puede limitarse mediante el tratamiento con prednisona, que al principio se administra en dosis altas. Si no hay respuesta a los esteroides, o si la reducción de la hemólisis no se mantiene cuando la dosis de esteroides se reduce, deben considerarse esplenectomía o tratamiento inmunosupresor alterno. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab, además de inmunosupresores como azatioprina

o ciclofosfamida, suele ser benéfico para reducir la producción de autoanticuerpos. En pacientes con anemia grave y afección circulatoria, debe transfundirse sangre con compatibilidad ABO y Rh y con la menor incompatibilidad de otros grupos. Sin embargo, en la AHAI se evita la transfusión siempre que sea posible, ya que incluso células individuales transfundidas pueden cubrirse de anticuerpo y su semivida será relativamente corta.

Enfermedad por hemaglutininas frías (EHAF)

Dado que los anticuerpos fríos (crioanticuerpos) reaccionan con eritrocitos sólo a temperaturas menores de alrededor de 32°C, por lo común se unen a la superficie eritrocítica en los vasos sanguíneos superficiales de la periferia, más frescos. Aquí, la presencia del anticuerpo permite la fijación de complemento. Los eritrocitos portadores de complemento serán susceptibles a la fagocitosis parcial o completa en el bazo, pero también puede verse la cascada del complemento completa, con la inserción del complejo de ataque de membrana y la consecuente hemólisis intravascular. Dado que los anticuerpos fríos suelen ser del subtipo IgM, su estructura pentamérica permite la aglutinación directa de eritrocitos cubiertos de anticuerpo; por tanto algunas veces se les llama aglutininas frías (o, más a menudo, crioaglutininas). Esto se observa con facilidad en frotis de sangre realizados a temperatura ambiente (figura 3-10).

Los signos y síntomas de la AHAI fría empeoran en tiempo frío. La exposición al frío provoca acrocianosis (frialidad, tono púrpura de la piel y entumecimiento de dedos, lóbulos de las orejas y nariz), debido a la formación de aglutinados de eritrocitos en los vasos cutáneos. La activación directa del sistema del complemento provoca lisis de eritrocitos y, en consecuencia, hemoglobinemia y hemoglobinuria.

Una prueba de antiglobulina directa revelará que las proteínas del complemento están unidas a la superficie eritrocítica, aunque el crioanticuerpo en sí a menudo se disocia del eritrocito durante la fase de lavado de la

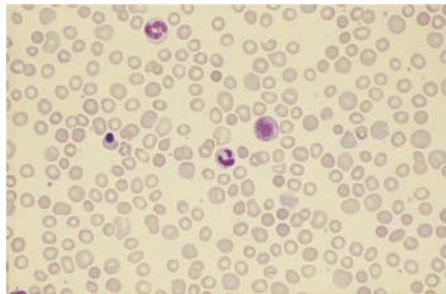


Figura 3-9. Frotis de sangre de un paciente con AHAI idiopática (anticuerpo reactivo a calor) que muestra esferocitosis prominente y policromasia.

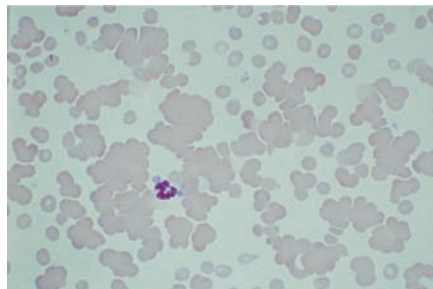


Figura 3-10. Numerosos eritrocitos se aglutinan en un frotis de sangre de un paciente con EHAF idiopática.

prueba y puede no detectarse. En la EHAF idiopática crónica la crioprecipitación suele ser un anticuerpo IgM monoclonal, normalmente con especificidad anti-I (I e i son los nombres dados a antígenos carbohidrato en la superficie de los eritrocitos; los glóbulos rojos adultos contienen más determinantes I que i). El título anti-I a 4°C puede ser hasta de 1:2 000 a 1:500 000 (normal 1:10 a 1:40). Asimismo debe hacerse notar que también puede verse una crioprecipitación monoclonal en varios linfomas de linfocitos B.

En raras ocasiones, los pacientes con neumonía por *Mycoplasma* o mononucleosis infecciosa sufren anemia hemolítica aguda autolimitada inducida por crioprecipitación, debido a la producción de anticuerpos IgM policlonales con especificidad anti-I o anti-i, respectivamente.

La EHAF idiopática crónica se trata al principio simplemente manteniendo tibio al paciente. Sin embargo, algunos sujetos permanecen sintomáticos, y requieren otras medidas. A diferencia de lo que ocurre en la AHAI caliente, glucocorticoides y esplenectomía tienden a ser de utilidad limitada. El tratamiento con rituximab suele ser eficaz.

Otras causas de anemia hemolítica con un elemento autoinmunitario en su patogenia son hemoglobinuria paroxística nocturna, criohemoglobinuria paroxística y algunas anemias hemolíticas relacionadas con fármacos (recuadro 3-1).

Recuadro 3-1.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Este raro trastorno clonal se presenta como consecuencia de una mutación somática del gen PIG-A en una célula madre hematopoyética multipotente. El producto del gen PIG-A es crítico para la formación del ancla de glucosil-fosfatidilinositol (GPI), la cual fija muchas proteínas de membrana a la bicapa fosfolipídica. Entre las muchas proteínas ancladas por GPI están CD55 y CD59, también llamadas factor acelerador de la descomposición e inhibidor de membrana de la lisis reactiva. Estas proteínas son reguladores clave de la vía del complemento. En consecuencia, las células que carecen del ancla de GPI tienen CD55 y CD59 reducidas o nulas en su membrana celular, y son en extremo sensibles a la hemólisis intravascular mediada por complemento.

La hemólisis de la HPN suele ser crónica, aunque puede haber exacerbaciones agudas. La trombosis es otra característica clínica de la HPN; si bien los mecanismos que la subyacen no se comprenden del todo, se sabe que algunos componentes de la vía fibrinolítica están unidos a GPI, y la hemoglobina libre que se genera en la hemólisis intravascular también puede tener un efecto activador en las células del endotelio vascular.

El diagnóstico suele hacerse por citometría de flujo para las proteínas clave ancladas por GPI CD55 y CD59. Entre las técnicas más nuevas para diagnosticar HPN se encuentra FLAER (del inglés fluorescent labelled aerolysin, aerolisina con marca fluorescente), en la cual una aerolisina bacteriana se une al ancla de GPI misma; de este modo, la ausencia de

fluorescencia de FLAER en una población de células mielocíticas indicará la presencia de una clona de HPN. El tratamiento suele ser paliativo (complementos de ácido fólico y hierro, anticoagulación en caso necesario), aunque hay nuevos tratamientos dirigidos a la fisiopatología subyacente, como eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra el componente C5 del complemento.

Criohemoglobinuria paroxística (CHP)

Esta rara enfermedad es causada por un anticuerpo IgG con especificidad anti-P (P es un antígeno glucolípido del eritrocito). El anticuerpo, llamado anticuerpo de Donath-Landsteiner, es capaz de fijar complemento y tiene un perfil térmico particular de actividad. El anticuerpo y los componentes tempranos del complemento se unen a eritrocitos a 4°C, pero sólo ocurre lisis al calentar a 37°C. Por lo tanto, una prueba de detección rápida consiste en incubar eritrocitos y suero del paciente a 4°C y luego calentar la mezcla a 37°C (la prueba de Donath-Landsteiner). Como podría predecirse, los pacientes sufren episodios agudos de hemoglobinuria intensa debido a hemólisis intravascular grave cuando se exponen al frío. Una forma transitoria aguda relacionada con infección viral (p. ej., gripe, paperas, virus de Epstein-Barr) afecta a niños. La forma crónica suele verse en adultos y se vincula con sífilis. La CHP crónica idiopática es rara.

Anemia hemolítica farmacoinducida

Existen varios mecanismos por los cuales los fármacos pueden inducir anemia hemolítica. En algunos casos, el fármaco actúa como un hapteno y se une a proteínas de la membrana eritrocítica, con lo que induce la formación de anticuerpo. Las penicilinas, en especial en dosis altas, se han implicado en esta forma de anemia hemolítica. La α -metildopa es otro fármaco del que es bien sabido que produce anemia hemolítica en algunos pacientes, a través de la interacción de autoanticuerpos con la superficie eritrocítica, aun en ausencia del fármaco: un mecanismo claramente distinto del mecanismo de hapteno o efecto de inmunocomplejo. En cada caso el tratamiento se concentra en suspender el fármaco causal; como en el caso de otras causas de hemólisis inmunitaria, se evita la transfusión en la medida de lo posible.

Anemias hemolíticas no inmunitarias

Daño mecánico de los eritrocitos

En el cuadro 3-3 se resumen algunas de las causas mecánicas de anemia hemolítica no inmunitaria adquirida. Los eritrocitos sufren daño mecánico cuando inciden contra superficies anómalas, como válvulas cardíacas protésicas o endotelio vascular activado en las anemias hemolíticas microangiopáticas. En la coagulación intravascular diseminada (véase capítulo 14), la activación inapropiada de la cascada de la coagulación produce bandas de fibrina que se piensa provocan destrucción mecánica de eritrocitos. Tal daño suele ocasionar la presencia de fragmentos eritrocíticos en el frotis de sangre y,

Cuadro 3-3. Causas de anemias hemolíticas no inmunitarias adquiridas

Traumatismo mecánico de eritrocitos

Anomalías cardíacas y de vasos sanguíneos grandes

Válvula aórtica protésica (figura 3-11), valvulopatía aórtica grave

Anemia hemolítica microangiopática

Síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, metástasis, hipertensión maligna, coagulación intravascular diseminada

Hemoglobinuria de la marcha

Quemaduras

Infecciones

Clostridium perfringens (welchii), paludismo (figuras 3-12 y 3-13), bartonellosis

Fármacos,* agentes químicos y venenos

Fármacos y agentes químicos oxidantes, arsina, intoxicación aguda por plomo, intoxicación por cobre, venenos de algunas arañas y serpientes

Hiperesplenismo

Nota: *Algunos fármacos causan hemólisis por mecanismos inmunitarios.

dado que los glóbulos rojos se dañan dentro de la vasculatura, también puede haber hemoglobinemia, hemoglobinuria y una haptoglobina plasmática indetectable.

Anemia hemolítica no inmunitaria por fármacos

Si bien los mecanismos inmunitarios de la hemólisis inducida por fármacos están bien descritos, también existen mecanismos no inmunitarios por los cuales el lapso de vida de los eritrocitos puede acortarse. Agentes químicos como benceno, tolueno

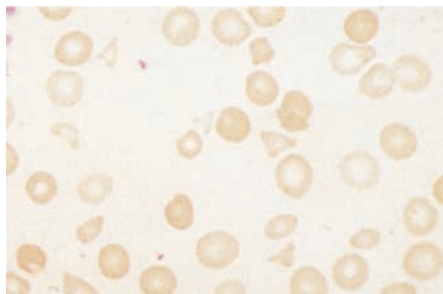


Figura 3-11. Eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en el frotis de sangre de un paciente con disfunción de válvula aórtica protésica.

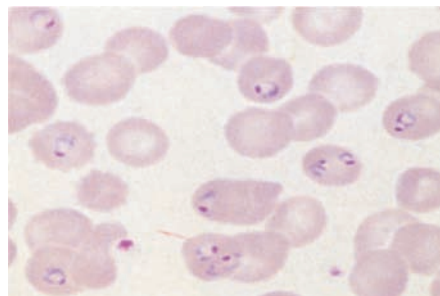


Figura 3-12. Frotis de sangre de un paciente con paludismo por *Plasmodium falciparum* que muestra varios eritrocitos parasitados. Los eritrocitos muy infestados suelen experimentar lisis intravascular.

y saponina, que son solventes de grasas, actúan de manera directa en la membrana eritrocítica y alteran sus componentes lipídicos, induciendo hemólisis. Además, determinados fármacos, como primaquina, las sulfonamidas y fenacetina (que oxidan y desnaturalizan la Hb y otros componentes celulares en personas con deficiencia de G6PD), si se administran en dosis suficientemente grandes, también pueden afectar eritrocitos normales. Cuando se usan en las dosis habituales, los dos fármacos oxidantes dapsona y sulfasalazina también causarían hemólisis en la mayoría de los pacientes.

Hiperesplenismo

El término hiperesplenismo describe la reducción del lapso de vida de eritrocitos, granulocitos y plaquetas que puede ocurrir en pacientes con esplenomegalia por cualquier causa. Las citopenias observadas en pacientes con esplenomegalia

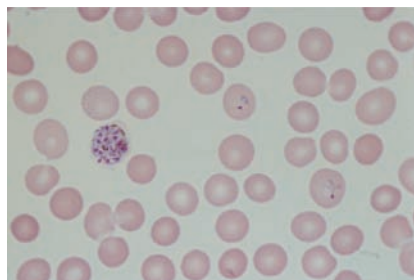


Figura 3-13. Frotis de sangre de un paciente con paludismo por *Plasmodium vivax* que muestra dos eritrocitos parasitados, cada uno con un solo parásito (una forma anular o trofozoíto temprano y una forma ameboides o trofozoíto tardío). Otro eritrocito contiene un esquizonte. Algunas de las células parasitadas son ligeramente más grandes.

también se deben en parte a mayor acumulación de células sanguíneas dentro del bazo y aumento del volumen plasmático; la magnitud de ambos efectos es proporcional al tamaño del bazo. En algunas enfermedades hematológicas en que la anemia es

causada por un defecto congénito o adquirido del eritrocito o por anomalía en la formación de éste, el hiperesplenismo puede contribuir a empeorar la anemia, y tal vez se requiera esplenectomía para tratar el efecto.

Trastornos de la síntesis de globina

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender la estructura y el funcionamiento normales de la hemoglobina
- ✓ Entender el modo en que los componentes de globina de la hemoglobina cambian durante el desarrollo y después del nacimiento
- ✓ Conocer los mecanismos causantes de talasemias
- ✓ Reconocer las presentaciones clínicas y complicaciones de la talasemia
- ✓ Identificar la contribución de la hemólisis y la eritropoyesis ineficaz a la fisiopatología de la talasemia
- ✓ Comprender la fisiopatología de la anemia drepanocítica
- ✓ Describir la presentación clínica y las complicaciones de la anemia drepanocítica
- ✓ Explicar la función de la electroforesis y la cromatografía líquida de alto rendimiento de la hemoglobina en la investigación de los trastornos de la globina
- ✓ Enumerar las variantes diversas de hemoglobina relacionadas con enfermedad

Estructura y funcionamiento normales de la hemoglobina

La hemoglobina es crítica para el funcionamiento normal del eritrocito, cuya función básica es transportar oxígeno de los pulmones a los tejidos. La molécula de hemoglobina normal comprende dos cadenas polipeptídicas de globina “tipo α ” y dos cadenas de globina “tipo β ”; cada molécula de globina se relaciona con un grupo hem, que consiste en un anillo de porfirina con hierro ferroso en el centro. Es al hierro de este grupo hem al que se une el oxígeno.

Al pasar entre los estados unido y no unido a oxígeno, la molécula de hemoglobina sufre un cambio conformacional que favorece su afinidad para la unión a moléculas de oxígeno ulteriores. La consecuencia fisiológica de esto es la curva de unión sigmoidea a oxígeno, que le permite cargar

oxígeno de modo eficaz en situaciones de elevada presión parcial (tensión) de oxígeno, y también liberarlo de manera eficaz en la baja presión parcial de oxígeno de los tejidos periféricos.

Además, otros ligados pueden influir de manera alostérica en la unión de oxígeno a los grupos hem. El 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), un subproducto del metabolismo de la glucosa en la célula, puede unirse a las cadenas de globina β y reducir de manera alostérica la afinidad de la hemoglobina por oxígeno, de tal forma que se desplaza así la curva de disociación de oxígeno a la derecha y se favorece la liberación de O_2 a los tejidos. Un descenso del pH en los tejidos periféricos o un incremento de la concentración de CO_2 (el efecto de Bohr) tienen consecuencias similares, de modo tal que la liberación de oxígeno desde la molécula de hemoglobina hacia los tejidos puede favorecerse en caso de aumento de la demanda metabólica (figura 4-1).

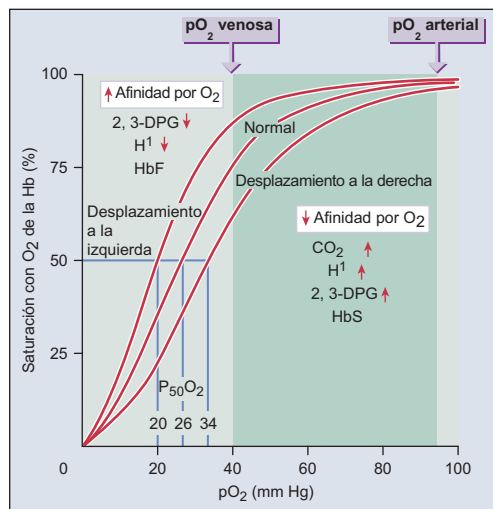


Figura 4-1. Curvas de disociación de oxígeno de la sangre humana.

La composición de la cadena globina de la hemoglobina también puede influir en su afinidad por oxígeno. Aunque todas las hemoglobinas normales constan de dos pares de polipéptidos de globina distintos, la naturaleza precisa de estas cadenas de globina cambia durante la vida intrauterina y posnatal. Las cadenas α se codifican en el cromosoma 16 y se disponen en el orden en que se expresan durante el desarrollo: primero la cadena de globina ζ embrionaria, seguida por la cadena de globina α del adulto. Las globinas tipo β se codifican en el cromosoma 11 y, una vez más, se encuentran en el orden de su expresión: primero la cadena ϵ embrionaria, seguida de la globina

γ fetal, y la globina β del adulto. En consecuencia, la molécula de hemoglobina completa varía en su composición durante el desarrollo: Hb Gower ($\zeta_2\epsilon_2$ y $\alpha_2\epsilon_2$) y Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) son las primeras formas que se observan, seguidas por la hemoglobina fetal predominante, HbF ($\alpha_2\gamma_2$), que persiste por varios meses después del nacimiento, pero que apenas contribuye a cualquiera de los complementos adultos normales de hemoglobinas. La principal hemoglobina del adulto es la HbA ($\alpha_2\beta_2$), con una contribución mucho menor de HbA2 ($\alpha_2\delta_2$), que por lo regular representa 1.5 a 3.5% de las hemoglobinas del adulto). La hemoglobina fetal (HbF) tiene mayor afinidad por el oxígeno que las hemoglobinas del adulto, lo cual facilita la transferencia de O_2 desde la circulación materna hasta la fetal.

En condiciones normales, la síntesis de cadenas de tipos α y β está equilibrada, aunque los mecanismos que posibilitan este equilibrio siguen sin comprenderse del todo. Un desequilibrio entre la producción de cadenas α y β es la base fisiopatológica de las talasemias. También pueden surgir trastornos de la estructura de la hemoglobina en ausencia de desequilibrio entre las cadenas de globina α y β ; la anemia drepanocítica es el principal ejemplo que se analiza en este capítulo.

Talasemia

Las talasemias se encuentran entre los trastornos genéticos más comunes del mundo y entre los más estudiados desde una perspectiva molecular. No obstante, muchas veces su tratamiento sólo es paliativo y son la causa de una enorme carga de morbilidad y mortalidad en el planeta, en especial en países con escasos recursos económicos para enfrentar este reto (figura 4-2).

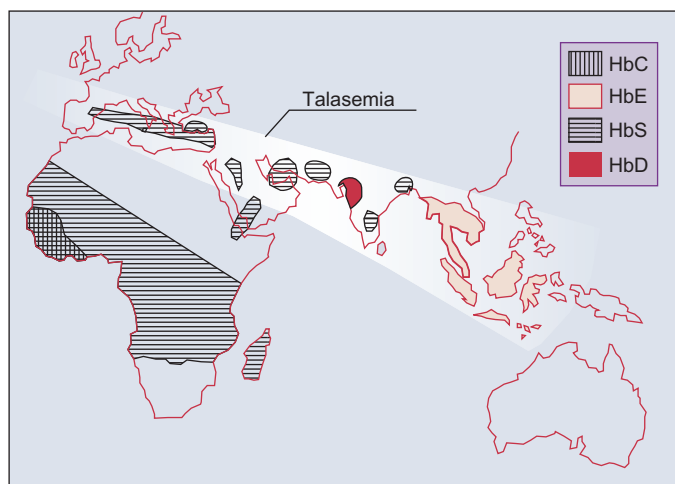


Figura 4-2. Distribución de los genes para las principales variantes de Hb (S, E, C, D) y la talasemia.

Las talasemias se dividen en dos grupos principales, α y β , según sea que el defecto radique en la síntesis de las cadenas de globina α o β , respectivamente. La fisiopatología refleja el efecto de un desequilibrio en la expresión de las cadenas de globina α y β . Las cadenas que se encuentran en exceso se precipitan en los eritrocitos precursores y causan su muerte prematura antes de liberarse de la médula ósea (eritropoyesis ineficaz); en las células que no maduran lo suficiente para llegar a la circulación, las cadenas de globina precipitadas provocan daño oxidativo de la membrana eritrocítica, con un acortamiento resultante en el lapso de vida del glóbulo rojo (hemólisis).

La anemia resultante ocasiona mayor impulso eritrocítico; dado que esto se manifiesta en la forma de más eritropoyesis ineficaz, se observa una ulterior expansión de la médula ósea en huesos que no participan en la hematopoyesis, así como en el bazo. Por lo tanto, las consecuencias a largo plazo de la talasemia incluyen esplenomegalia, deformidades óseas y exceso de hierro (véanse en el capítulo 2 los detalles del efecto de la anemia crónica en la absorción de hierro), además de la anemia crónica.

La gravedad de la enfermedad varía demasiado con el grado de desequilibrio de cadenas de globina. Los fenotipos clínicos de los pacientes con talasemia se consideran con más detalle a continuación.

Talasemia α

La talasemia α se observa con la máxima frecuencia en el sureste asiático (Tailandia, la península malaya e Indonesia) y en África occidental. En estos sitios, la prevalencia oscila entre 20 y 30%. También es prevalente en el sur de Europa y Oriente Medio, pero se han informado casos esporádicos en la mayor parte de los grupos étnicos. Cada cromosoma 16 tiene un locus de globina α consistente en dos genes de globina α más las secuencias regulatorias esenciales para su expresión normal. En la mayoría de los pacientes con talasemia α existe delección de uno o más de los genes de la globina α ; algunos casos ocasionales son consecuencia de defectos distintos de la delección.

La delección de uno o ambos genes produce un trastorno asintomático con manifestaciones hematológicas menores; la delección de tres de los cuatro genes de la globina α provoca un desequilibrio más grave de las cadenas de globina α : β y tiene como resultado enfermedad de hemoglobina H; por último, la pérdida de los cuatro genes para cadenas de globina α da lugar a un síndrome de hidropesía fetal por Hb Bart. Las delecciones pueden afectar a ambos genes α en el mismo cromosoma (lo que se denomina α^0 , ya que no se transcribe globina α a partir del cromosoma afectado) o a un solo gen α (la forma llamada α^+ , dado que el gen α residual en el cromosoma afectado aún puede expresarse) (figura 4-3). Tanto los alelos de la talasemia α^0 como los de la α^+ se encuentran en el sureste asiático y la región

del Mediterráneo. El principal tipo de talasemia α presente en África occidental, Oriente Medio, India y las islas del Pacífico es α^+ ; la forma α^0 es muy rara en esas áreas. Como podría preverse, en poblaciones en que el determinante de la talasemia α^0 es raro, la enfermedad por HbH también es rara y no se observa el síndrome de hidropesía fetal por Hb Bart. En el norte de Tailandia, donde ambos rasgos talasémicos α^+ y α^0 son particularmente comunes, 0.4% de los partos representa mortinatos debido al síndrome ya mencionado, y la enfermedad por HbH se encuentra en casi 1% de la población.

Rasgo talasémico α^+ (delección de un gen de globina α)

Éste se reconoce cuando un individuo hereda el alelo de la talasemia α^+ de un progenitor y un cromosoma 16 normal del otro (es decir, es heterocigoto para el determinante α^+). Los individuos afectados son asintomáticos, aunque presentan cambios hematológicos menores como reducciones leves de volumen celular medio (VCM) y hemoglobina celular media (HCM).

Rasgo talasémico α^0 (delección de ambos genes de globina α en el cromosoma 16)

Se presenta en heterocigotos para un alelo de la talasemia α^0 . La hemoglobina es normal o un poco disminuida y son bajos tanto el VCM como la HCM. (Se observan cambios hematológicos similares en homocigotos para el determinante talasémico α^+ , quienes también tienen delección de un total de dos genes de la globina α .)

Enfermedad por hemoglobina H (delección de tres genes de la globina α)

Esta anemia hemolítica crónica resulta de la herencia de los alelos talasémicos α^+ y α^0 , lo cual deja un gen de globina α funcional por célula. Las cadenas de la globina α se producen en proporciones muy bajas, lo cual deja un exceso considerable de cadenas β , que se combinan para formar tetrámeros (β_4). Estos tetrámeros se conocen como HbH. La HbH es inestable y se precipita conforme los eritrocitos envejecen para formar inclusiones rodeadas por membrana rígida que se eliminan durante el paso de los eritrocitos afectados por el bazo. El daño de la membrana causado por esta eliminación reduce el lapso de vida de los glóbulos rojos.

El cuadro clínico de la enfermedad por HbH es muy variable. La mayoría de los pacientes tiene afección moderada, con anemia leve de 7 a 11 g/dL e índices notablemente microcíticos hipocrómicos (figura 4-4). La tinción supravital del frotis de sangre demuestra células con muchas inclusiones de HbH, lo cual les confiere el aspecto característico de “pelotas de golf”.

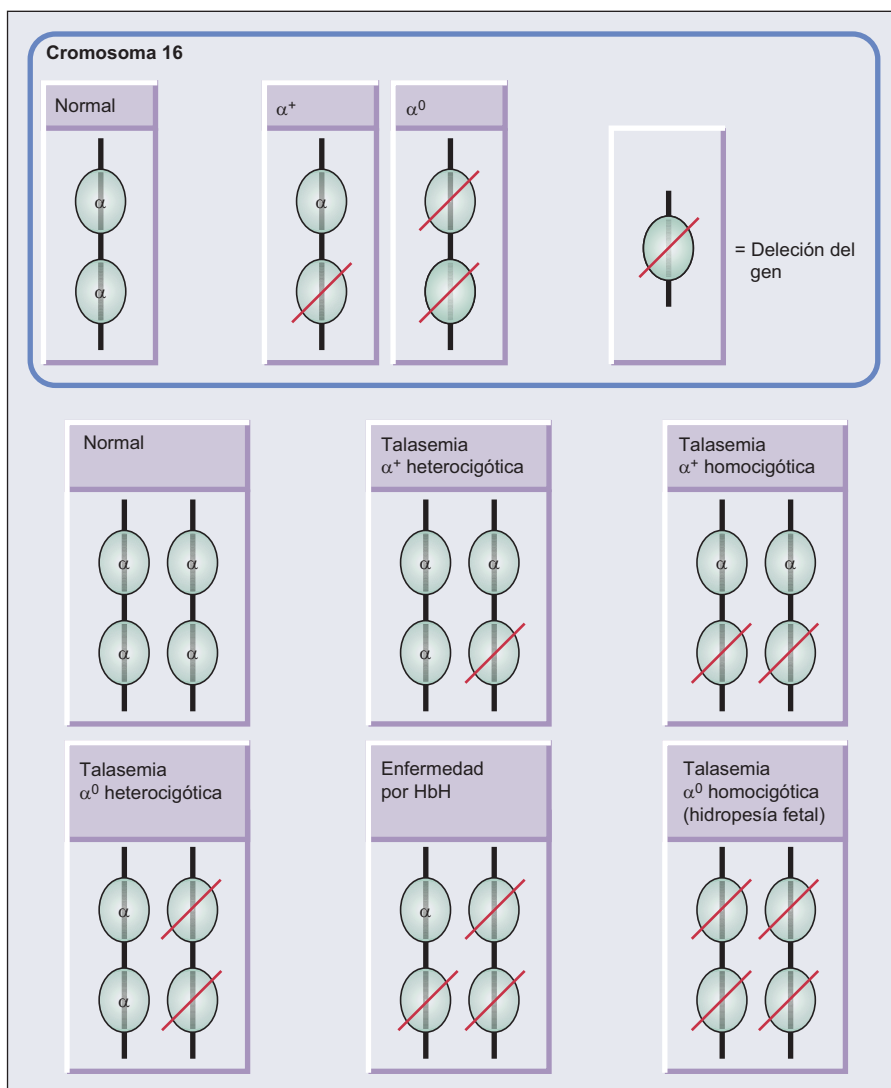


Figura 4-3. Diagrama que muestra el modo en que las dos formas del cromosoma 16 anormal (α^+ y α^0) se disponen para crear las diferentes formas de talasemia α . Los homocigotos para talasemia α^0 mueren a causa de síndrome de hidropesía fetal por Hb Bart.

La mayoría de los pacientes no requiere transfusiones o sólo en caso de infección intercurrente. Se observa esplenomegalia en casi todos los sujetos. (Por lo tanto, el cuadro clínico es de talasemia intermedia; véase más adelante.)

Síndrome de hidropesía fetal por Hb Bart (delección de los cuatro genes de globina α)

Este trastorno aparece en caso de homocigosidad para un alelo talasémico α^0 . No pueden formarse cadenas α

y la globina γ de la cadena tipo β fetal forma tetrámeros conocidos como Hb Bart. Esta hemoglobina no es útil para el transporte de oxígeno y, pese a la persistencia de la hemoglobina embrionaria Portland ($\zeta_2\gamma_2$), sobreviene la muerte intrauterina o neonatal a causa de hidropesía.

Talasemia β

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 1.5% de la población mundial es portadora de la talasemia β . La prevalencia del rasgo talasémico β es en

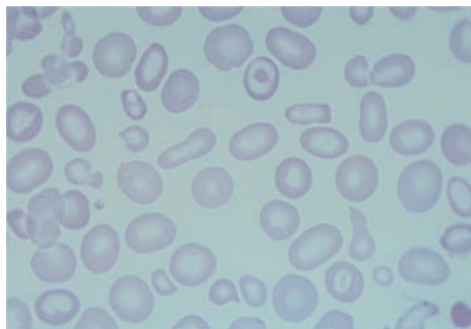


Figura 4-4. Frotis de sangre de un paciente con enfermedad por HbH que revela microcitosis, hipocromía, anisocitosis y poikilocitosis.

particular elevada en el sur de Europa (10 a 30%) y el sureste asiático (5%), pero también es común en África, Oriente Medio, India, Paquistán y el sur de China. Se ha sugerido que la elevada prevalencia de talasemia β en estas regiones se debe a su efecto protector contra *Plasmodium falciparum* en los heterocigotos.

Si bien la talasemia α es efecto de deleciones génicas, la talasemia β se debe por lo regular a múltiples sustituciones o inserciones distintas de un solo nucleótido o deleciones pequeñas que afectan al gen β mismo, su promotor o sus secuencias reguladoras ascendentes. La prevalencia de anomalías específicas varía entre diferentes grupos étnicos. De manera análoga a lo observado en las talasemias α , el término talasemia β^0 describe una mutación que suprime la producción de cadenas β por un cromosoma particular, mientras que los alelos talasémicos β^+ posibilitan cierta producción de cadenas β , aunque a un grado reducido. El tipo β^0 predomina en India y Paquistán y las mutaciones β^+ en Cerdeña y Chipre; ambos tipos se encuentran en Grecia, Oriente Medio y Tailandia.

Talasemia β heterocigótica (rasgo talasémico β)

La mayoría de los sujetos con rasgo talasémico β son asintomáticos. La concentración de Hb es normal o ligeramente reducida y se observan índices eritrocíticos microcíticos hipocrómicos. El estudio de sangre periférica también puede mostrar anomalías eritrocíticas características, como células en diana (dianocitos) y poikilocitos. Otro indicio importante del diagnóstico es la regulación ascendente de la expresión de globina δ . Esto ocurre por mecanismos aún mal comprendidos a partir de alelos en los cuales la expresión de globina β es reducida o nula. Las cadenas δ , más abundantes, se unen a las cadenas de globina α , producidas de modo normal, para formar HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$). De manera

característica, en la talasemia β heterocigótica las concentraciones de HbA₂ están elevadas por arriba del intervalo normal hasta 3.5 a 7.0%. En algunos casos también están un poco incrementados los valores de HbF, en el intervalo de 1 a 5%.

Talasemia β homocigótica

La naturaleza exacta de las mutaciones que afectan al grupo de la globina β más el efecto de diversos modificadores genéticos determinan el fenotipo de los pacientes con defectos de la globina β en ambas copias del cromosoma 11. En los casos más graves se produce anemia intensa entre las semanas 2 y 12 de vida y los pacientes se tornan dependientes de transfusiones. En otros casos se experimenta una anemia más moderada, que se presenta después de la edad de uno o dos años y requiere transfusión sólo de manera intermitente o en caso de infección intercurrente.

Clasificación clínica de las talasemias

La base molecular de las talasemias es muy diversa e incluso, en casos en que se conoce el defecto molecular preciso, el efecto de los modificadores genéticos puede hacer difícil predecir el fenotipo clínico exacto. Por lo tanto, una clasificación clínica de las talasemias hace posible describir el fenotipo del paciente sin importar los detalles moleculares exactos del trastorno subyacente.

El término **talasemia mínima** describe la presencia de una mutación talasémica que carece de consecuencias clínicas.

La **talasemia menor** se observa en individuos con microcitosis y eritrocitos hipocrómicos a causa de mutaciones talasémicas, pero con anemia leve o hemoglobina normal. Los sujetos que heredan un solo alelo afectado corresponden a esta categoría.

Los pacientes con **talasemia intermedia** también desarrollan una anemia microcítica hipocrómica, pero casi siempre de grado moderado. Presentan un mayor impulso eritrocítico para mantener la hemoglobina y por tanto poseen la médula ósea densa con menor proporción mielocítica:eritrocítica, y hematopoyesis extramedular, con el resultado de esplenomegalia. Tal vez se requiera transfusión para mantener la hemoglobina en momentos de estrés fisiológico adicional (p. ej., durante una infección concurrente), pero lo importante es que no suelen depender de transfusiones. Entre los pacientes en esta categoría figuran algunos homocigotos para las mutaciones que reducen (sin anular por completo) la expresión de globina β y los que tienen enfermedad por HbH.

Los pacientes con **talasemia mayor** presentan anemia grave y dependen de transfusiones. Su mayor impulso eritrocítico da lugar a una médula ósea

eritrocítica densa y esplenomegalia. El programa de transfusiones es esencial para evitar retraso del crecimiento y anomalías óseas secundarias a la expansión descontrolada de la médula. Los individuos de esta categoría son aquellos que tienen pérdida completa de la expresión de globina β en ambas copias del cromosoma 11. La producción continua de hemoglobina fetal entrada la niñez permite a estos pacientes sobrevivir, a diferencia de los que tienen pérdida completa de la expresión de globina α ; sin embargo, con la pérdida progresiva de la hemoglobina fetal en los primeros meses de vida, el lactante se torna profundamente anémico y puede morir sin transfusiones.

Curso clínico y complicaciones de la talasemia mayor

Si bien la anemia es la principal característica de la talasemia mayor, la expansión masiva de la actividad eritrocítica provoca varias complicaciones. Ya se consideró el desarrollo de esplenomegalia y deformidades óseas, pero también se presentan las características generales de los estados hipermetabólicos, como retraso del crecimiento. Aumenta la absorción de hierro desde el intestino (capítulo 2) y, junto con la carga de hierro por las transfusiones de eritrocitos, esto contribuye a una notable sobrecarga de dicho ion, que se deposita en el miocardio, con posibles insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias potencialmente letales; en el hígado, con aparición de cirrosis; en el páncreas, con desarrollo de diabetes mellitus; y en otros órganos endocrinos, lo que causa demora de la pubertad y retraso o ausencia del desarrollo de características sexuales secundarias. Es probable que los pacientes sin transfusiones sucumban por la anemia en la primera década de vida, pero aquellos que las reciben ven reducida su expectativa de vida por la sobrecarga de hierro, de tal modo que controlar la carga de éste es un objetivo clave en el tratamiento de los enfermos con talasemia mayor.

Tratamiento de la talasemia β mayor

Las transfusiones se planean para mantener la concentración de Hb anterior a la transfusión en 9 a 10 g/dL o más, con un valor de Hb postransfusión de 13 o 14 g/dL. Con este tratamiento, los niños talasémicos pueden crecer y madurar de modo normal. Si el bazo está muy crecido, con indicios de que además captura eritrocitos transfundidos e incrementa la necesidad de transfusiones, puede practicarse esplenectomía. Ésta también puede considerarse si hay trombocitopenia o leucopenia secundarias a acumulación del volumen de sangre en el bazo crecido.

Como ya se indicó, un aspecto importante del tratamiento es la reducción del daño tisular debido a sobrecarga de hierro secundaria. Hasta hace poco, esto hacía necesario el uso de desferrioxamina, un agente quelante de hierro que sólo podía administrarse por vía parenteral y requería tratamiento por infusión subcutánea durante varias horas cinco días a la semana. No es sorprendente que el apego a tan laborioso tratamiento resultara problemático. En fechas más recientes salieron al mercado agentes quelantes de hierro orales, como el deferasirox. La quelación de hierro eficaz es esencial para la salud a largo plazo de pacientes con talasemia mayor, y es posible que también se requiera en personas con talasemia intermedia, debido a los efectos de la mayor absorción de hierro desde el intestino.

En la talasemia mayor también se han instituido tratamientos curativos más radicales. Se ha realizado el trasplante de células madre hematopoyéticas en muchos pacientes con este trastorno, aunque el factor limitante es a menudo la disponibilidad de donadores con compatibilidad de HLA. Si bien la morbilidad del procedimiento en pacientes jóvenes (tratados antes del desarrollo de daño de órganos finales por el depósito de hierro) es baja, no es insignificante; por lo tanto, los riesgos de la intervención deben ponderarse contra la perspectiva de décadas de tratamiento con transfusiones sanguíneas y quelación de hierro, y debe diseñarse un plan terapéutico personalizado para cada paciente. En sujetos mayores, el trasplante ha sido una opción menos atractiva, debido en gran medida a la mayor morbilidad relacionada con la intervención.

Algunos tratamientos más experimentales incluyen la terapia génica. Al menos un individuo con talasemia β mayor se hizo dependiente de transfusiones después de la infusión de sus propias células madre hematopoyéticas modificadas genéticamente, en las cuales se incorporó un gen de la globina β funcional mediante un lentivirus como vector. Pese a que persisten los problemas con esta técnica en extremo experimental, la terapia génica es todavía un objetivo posible a largo plazo para los enfermos con talasemia mayor.

Orientación genética y diagnóstico prenatal de talasemia β mayor

Cuando una mujer embarazada descubre que tiene un trastorno de la síntesis o estructura de la Hb, también debe investigarse a su pareja. Si existe el riesgo de enfermedad clínica grave en el feto, debe ofrecerse el diagnóstico prenatal. Éste puede establecerse al principio del embarazo a través de un análisis del DNA de las vellosidades coriónicas (a las nueve a 12 semanas) o de DNA de amniocitos (a las 13 a 16 semanas), o más tarde en DNA de sangre del feto de 18 a 20 semanas de edad. Las técnicas más recientes se concentran en el análisis no traumático del DNA fetal en la circulación materna.

Cuadro 4-1. Diferentes anomalías clínicas y hematológicas relacionadas con algunas variantes estructurales de la hemoglobina

Variante	Anomalías clínicas y hematológicas
HbS	Crisis dolorosas recurrentes (en adultos) y anemia hemolítica crónica, ambas relacionadas con la deformación de los eritrocitos al desoxigenarse
HbC	Anemia hemolítica crónica por decremento de la flexibilidad de los eritrocitos al desoxigenarse; la HbC desoxigenada es menos soluble que la HbA desoxigenada
Hb Colonia, Hb Hammersmith	Anemia hemolítica espontánea o inducida por fármacos por inestabilidad de la Hb y la consecuente precipitación intracelular
HbM Boston, HbM Saskatoon	La cianosis por metahemoglobinemia congénita se debe a una sustitución en el saco hem o cerca de él
Hb Chesapeake, Hb Radcliffe	Policitemia hereditaria por aumento de la afinidad por O ₂
Hb Kansas	Anemia y cianosis por decremento de la afinidad por O ₂
Hb Constant Spring, Hb Lepore, HbE	Síndrome tipo talasemia por decremento del ritmo de síntesis de la cadena de globina anormal
Hb Indianápolis	Síndrome tipo talasemia por notable inestabilidad de la Hb

Variantes estructurales de hemoglobina

Se han informado más de 1 000 variantes anormales de hemoglobina, pero casi todas son raras y sólo unas cuantas producen manifestaciones clínicas o hematológicas. La mayor parte de las variantes estructurales es consecuencia de una sola mutación puntual con sustitución de un solo aminoácido en la cadena de globina afectada (p. ej., HbS, HbE, HbC y HbD).

El espectro de anomalías clínicas y hematológicas que pueden ser efecto de hemoglobina anormal se resume en el cuadro 4-1. Cuando la sustitución de aminoácido provoca un cambio global en la carga de la molécula de hemoglobina, se altera su migración en un gradiente de voltaje y ello puede demostrarse con técnicas electroforéticas estandarizadas. La rapidez de migración es característica para cada hemoglobina anormal (figura 4-5). En la actualidad, las variantes de hemoglobina anormales se detectan por cromatografía líquida de alto rendimiento (CLAR).

La variante estructural más común de Hb es la hemoglobina S (HbS). Esta variante de globina, y la importante entidad clínica llamada anemia drepanocítica, se consideran en la siguiente sección.

Hemoglobina S

La anemia drepanocítica se ha descrito como la primera "enfermedad molecular": fue el primer trastorno en

el que se determinó que la causa era un defecto en una proteína específica (Linus Pauling y colegas en 1948), y el cambio de aminoácido específico se definió en 1956. Una mutación en el gen de la globina β tiene como resultado que el residuo con carga ácido glutámico en la posición 6 de la cadena β normal se

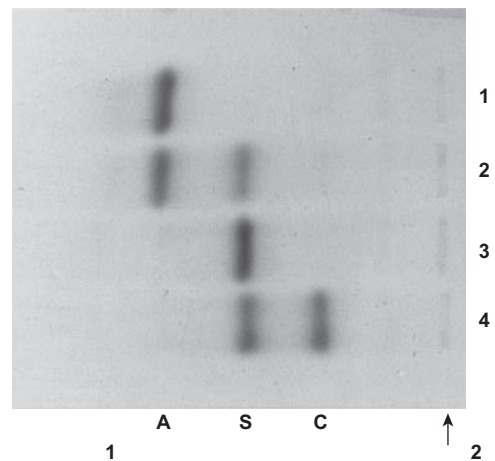


Figura 4-5. Electroforesis de hemolisados en acetato de celulosa (pH 8.5). La flecha indica el sitio de aplicación del hemolisado. (1) Adulto normal. (2) Individuo con rasgo drepanocítico; 35% de la Hb es HbS y la mayor parte del resto es HbA. (3) Paciente con anemia drepanocítica; la mayor parte de la Hb es S y no hay A. (4) Doble heterocigoto para HbS y HbC. Esto tiene como resultado una enfermedad que casi siempre es más leve que la de los homocigotos para HbS.

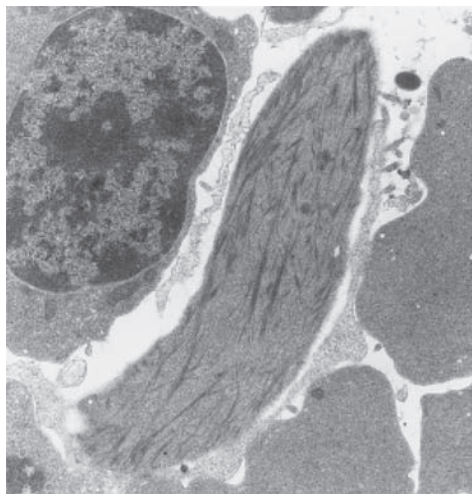


Figura 4-6. Micrografía electrónica de un eritrocito deforme (drepanocito) de un heterocigoto para HbS; se observan fibras de HbS desoxigenada polimerizada a lo largo del eje mayor de la célula.

sustituya por una molécula de valina, sin carga. La interacción de las cadenas de globina β deformadas con las cadenas de globina α normales forma la HbS. Cuando está desoxigenada, la HbS es mucho menos soluble que la HbA desoxigenada, y las moléculas de HbS se polimerizan para formar con el tiempo fibras largas (tactoides; figura 4-6). Esto hace que la célula se deforme para adquirir su bien conocida conformación similar a una hoz (drepanocíticas o falciformes; figura 4-7). Los eritrocitos de los heterocigotos para HbS se deforman a valores de pO_2 mucho menores que los propios de los homocigotos, y no suelen deformarse *in vivo*.

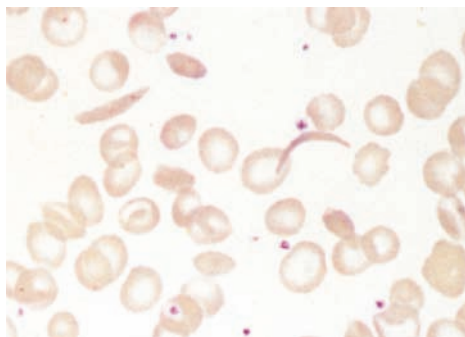


Figura 4-7. Dos drepanocitos con extremos acuminados y algunos eritrocitos parcialmente deformes en el frotis de sangre de un paciente con anemia drepanocítica (homocigoto para HbS).

El gen β^S se encuentra en particular en una amplia zona del África tropical, así como en partes del Oriente Medio y el sur de India (figura 4-2). Su prevalencia en estas regiones varía desde valores muy bajos hasta 40% de la población. En estadounidenses negros, la prevalencia es de 8%. La distribución del gen β^S corresponde a zonas en que el paludismo falciparum ha sido endémico; su persistencia en altas frecuencias en estas zonas refleja la resistencia relativa de los heterocigotos al paludismo falciparum grave durante la niñez temprana.

Rasgo drepanocítico

Los heterocigotos (un gen para la globina β normal y otro para el β^S) se describen como poseedores del rasgo drepanocítico. Sus eritrocitos contienen entre 20 y 45% de HbS y el resto es sobre todo HbA. Los heterocigotos no tienen 50% de HbS, en mayor medida porque las cadenas β mutantes (β^S) poseen menor afinidad que las cadenas β normales por las cadenas α . Los individuos con rasgo drepanocítico son casi siempre asintomáticos. Sin embargo, en ocasiones ocurre hematuria espontánea por infartos microvasculares en la médula renal. En raras ocasiones se desarrolla necrosis de papilas renales, y a menudo está afectada la capacidad de concentrar la orina en individuos mayores. Los eritrocitos no se deforman sino hasta que la saturación de O_2 desciende a menos de 40%, un nivel que rara vez se alcanza en la sangre venosa.

Anemia drepanocítica

Los homocigotos para la globina β drepanocítica se describen como aquellos que tienen anemia drepanocítica (de células falciformes). Sus eritrocitos contienen casi exclusivamente HbS y ninguna HbA; existe un porcentaje pequeño pero variable de hemoglobina fetal.

Las células pueden deformarse a la presión parcial de O_2 normal de la sangre venosa. A continuación, estos eritrocitos ocluyen la microvasculatura, con perfusión y oxigenación descendentes deficientes. Pueden sufrir lisis directa en la circulación, donde la hemoglobina libre captura óxido nítrico; esto promueve a su vez la disfunción del endotelio vascular y una mayor vasooclusión. También se ha demostrado que las células deformadas interactúan de manera anormal con las células endoteliales, lo cual promueve una reacción inflamatoria y la activación inapropiada de la cascada de la coagulación. Por consiguiente, aunque la deformación de los eritrocitos debido a la escasa solubilidad de la HbS desoxigenada es la base última de la anemia drepanocítica, ahora se reconoce que la enfermedad es mucho más compleja que la simple obstrucción de la microvasculatura por drepanocitos. Dista de ser completa la comprensión de la fisiopatología de este trastorno.

Al principio ocurren ciclos de deformación y reversión, ya que los eritrocitos se desoxigenan y

reoxigenan de manera repetida en la circulación. Con el tiempo, a medida que se acumula daño de la membrana, se forman células irreversiblemente deformadas (drepanocitos). Tanto los eritrocitos no deformados como los deformados que contienen HbS desoxigenada son menos flexibles que los eritrocitos normales, y ello tiene como resultado una anemia hemolítica crónica, en particular extravascular. La Hb varía entre 6 y 9 g/dL, pero los síntomas atribuibles a la anemia son más leves de lo esperado con base en los valores de Hb, y la HbS posee menor afinidad por el O₂ (es decir, la curva de disociación de O₂ está desplazada a la derecha).

Diagnóstico

De manera invariable hay drepanocitos en los frotis de sangre de los pacientes con HbSS (figura 4-7). El diagnóstico de HbSS se establece al encontrar (i) un resultado positivo en la prueba de detección de HbS; y (ii) un punto máximo en una posición apropiada del trazo de la CLAR, confirmado por enfoque isoelectrico o electroforesis de hemoglobina. Las pruebas de detección de eritrocitos que contienen HbS se basan en el decremento de la solubilidad de HbS desoxigenada; implican el desarrollo de turbidez después de la adición a un amortiguador de la lisis que contiene un agente reductor, como ditionito de sodio (prueba de solubilidad drepanocítica). Los heterocigotos para HbS también suministran un resultado positivo con estas pruebas de detección, pero se esperaría que tuvieran HbA y HbS en CLAR/electroforesis de hemoglobina.

El cuadro clínico en la anemia drepanocítica es muy variable (cuadro 4-2), lo cual refleja el efecto de los modificadores genéticos. Los pacientes con persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, por ejemplo, tienen un fenotipo mucho más leve que aquellos en que la HbF se silencia de manera apropiada. La herencia conjunta del rasgo talasémico α , que reduce la concentración de hemoglobina celular media, también puede atenuar los síntomas de anemia drepanocítica.

De manera típica, los individuos con anemia drepanocítica experimentan crisis superpuestas a su estado hemolítico crónico, algunas veces precipitadas por infección, frío o deshidratación, pero otras veces sin ningún factor precipitante obvio. Las crisis asumen a menudo la forma de episodios vasooclusivos dolorosos agudos, que pueden afectar cualquier parte del organismo. En niños pequeños, una presentación dolorosa aguda típica incluye dactilitis, o el "síndrome de mano-pie", en el que hay oclusión de las arterias nutricias hacia metacarpianos y metatarsianos (figura 4-8) y tumefacción dolorosa de manos y pies.

Además de las crisis dolorosas, la anemia drepanocítica también presenta complicaciones de amplio alcance que pueden afectar a cualquier órgano. En el sistema nervioso central sobreviene infarto cerebral en casi 10% de los pacientes menores de

Cuadro 4-2. Manifestaciones clínicas de la anemia drepanocítica

Anemia hemolítica crónica y coleditiasis consecuente
Síndrome de secuestro esplénico; rara vez, secuestro hepático
Síndrome torácico agudo
Infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracraneal
Crisis vasooclusivas dolorosas generalizadas
Infarto óseo (osteonecrosis)
Osteomielitis (<i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i>)
Úlceras crónicas de las extremidades inferiores
Priapismo
Neumopatía crónica e hipertensión pulmonar
Hematuria, proteinuria, insuficiencia renal crónica
Embarazo: aumento de las pérdidas fetales periparto, parto prematuro, lactante pequeño para la edad gestacional
Crisis aplásicas debidas a infección por parvovirus
Retinopatía drepanocítica proliferativa (más común en enfermedad por HbSC)

20 años, y es una causa de morbilidad significativa en personas con drepanocitemia. Se ha observado que los niños con mayor velocidad de flujo (gasto) de la sangre en los principales vasos cerebrales están en particular riesgo de accidente cerebrovascular, y en la actualidad los estudios Doppler transcraneales son parte importante de las pruebas de detección en pacientes pediátricos con anemia drepanocítica. Los enfermos con registros Doppler de riesgo elevado

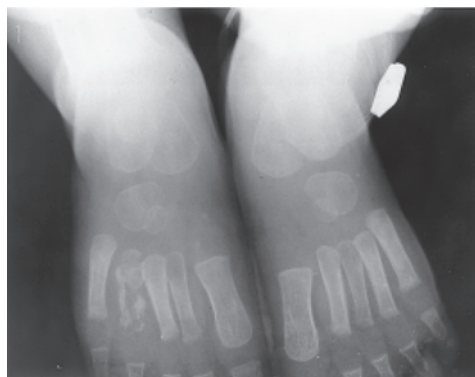


Figura 4-8. Radiografía de los pies de un niño con anemia drepanocítica dos semanas después del inicio de síndrome de mano-pie. Se observa necrosis del cuarto metatarsiano derecho.

reciben tratamiento profiláctico para reducir al mínimo el riesgo de accidente cerebrovascular (véase más adelante). También puede observarse accidente cerebrovascular hemorrágico, pero es más común en pacientes mayores.

Entre las presentaciones cardiorrespiratorias se incluyen el síndrome torácico agudo drepanocítico (por lo general una enfermedad febril con disnea, dolor torácico y cambios radiológicos), que es la causa más frecuente de muerte en adultos con anemia drepanocítica. Este síndrome se debe a una combinación de infección, infarto y secuestro pulmonares y, si bien la evolución clínica es muy variable, algunos pacientes se deterioran con rapidez y requieren intubación y apoyo ventilatorio. Algunas complicaciones cardiorrespiratorias más crónicas son hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha, con varios factores contribuyentes como tromboembolia, múltiples episodios de síndrome torácico agudo y disfunción endotelial por captación de óxido nítrico.

Como en todas las anemias hemolíticas crónicas, ocurre un incremento de la incidencia de cálculos biliares pigmentados. Otras posibles complicaciones hepáticas son vasooclusión de los sinusoides hepáticos, con el posible resultado de colestasis intensa. Entre las complicaciones renales debe mencionarse necrosis de papilas renales por infarto. Se piensa que ocurre insuficiencia renal hasta en 25% de los pacientes con HbSS y es efecto de una combinación de infarto cortical y medular, esclerosis glomerular, taño tubular e infección. El priapismo es otro problema común.

Los niños pequeños pueden experimentar secuestro esplénico agudo potencialmente letal, una crisis causada por la rápida y extensa captura de eritrocitos en el bazo, con el resultado de anemia profunda, esplenomegalia profunda, reducción de volumen sanguíneo y choque hipovolémico. Los infartos esplénicos repetidos ocasionan hipoesplenismo funcional, con aumento del riesgo de infección, en particular por microorganismos encapsulados. La infección es la mayor causa de muerte en pacientes pediátricos con drepanocitemia; más a menudo se trata de infecciones bacterianas fulminantes, pero el mayor riesgo de infección es aún problemático durante toda la vida.

En cuanto a complicaciones musculoesqueléticas y cutáneas, los pacientes pueden sufrir infartos más grandes que afectan los huesos, en cuyo caso una complicación potencial es la necrosis avascular de la cabeza femoral. La osteomielitis es otra complicación reconocida y de manera característica se debe a *Salmonella typhi*. A menudo se observan úlceras crónicas de las extremidades inferiores (figura 4-9), y pueden ser muy difíciles de tratar.

Es posible el desarrollo de una retinopatía drepanocítica proliferativa, con avance a ceguera por hemorragia en el cuerpo vítreo y desprendimiento de retina; la retinopatía es más común en heterocigotos mixtos para HbS y HbC (es decir, en la enfermedad



Figura 4-9. Úlcera crónica del pie con aumento de la pigmentación de la piel circundante en una mujer con anemia drepanocítica.

por HbSC) que en la anemia drepanocítica, y se debe a anomalías hipóxicas corriente abajo de los vasos ocluidos.

Es posible la crisis aplásica debida a infección por parvovirus (página 28), al igual que la exacerbación de la anemia por deficiencia de ácido fólico secundaria (página 20).

Tratamiento

Entre los principios del tratamiento de la anemia drepanocítica se incluyen:

- Tratamiento del mayor riesgo de infección mediante inmunizaciones con vacunas neumocócica, contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y meningocócica, más tratamiento con penicilina profiláctica. Esto reviste particular importancia en niños, pero debe continuar de por vida. Los pacientes no inmunes también deben recibir la vacuna contra la hepatitis B en caso de que se requieran múltiples transfusiones.
- Administración de ácido fólico cada día para prevenir la deficiencia de folato secundaria.
- Evitación de factores que precipitan crisis dolorosas como deshidratación, hipoxia, estasis circulatoria.
- Tratamiento activo de infecciones bacterianas que pueden precipitar crisis o ya las causaron.
- Tratamiento de crisis de dolor con líquidos y analgésicos orales o intravenosos, incluidos opiáceos en caso necesario.
- Detección temprana del síndrome torácico agudo (mediciones de gases en sangre y radiografía torácica), con administración de oxígeno y apoyo respiratorio cuando sea apropiado. Muchas veces se requieren exsangüinotransfusiones para reducir los valores de HbS del paciente y limitar la deformación eritrocítica continua.
- Transfusiones sanguíneas cuando sea necesario. Tal vez esté indicada la transfusión simple cuidadosa para secuestro y crisis aplásicas, y las exsangüinotransfusiones (recambios sanguíneos)

son útiles en determinadas situaciones, en particular en el síndrome torácico agudo grave, en caso de priapismo y cuando hay indicios de daño neurológico. También puede iniciarse la exsanguinotransfusión seguida de un programa de transfusión crónica en los niños que se consideran en riesgo máximo de accidente cerebrovascular. Cuando los estudios Doppler transcraneales sugieren un alto riesgo de accidente cerebrovascular, un programa de transfusión regular que suprima el propio impulso eritrocítico del paciente reduce el contenido de HbS de la sangre, y en pruebas clínicas se ha demostrado que esto tiene un efecto importante en reducir la incidencia de accidente cerebrovascular. También puede iniciarse un programa similar en pacientes de cualquier edad que sufren crisis particularmente frecuentes. Como en el caso de la talasemia mayor, los pacientes sometidos a transfusiones regulares por periodos prolongados (>1 a 2 años) deben recibir quelantes de hierro para prevenir la sobrecarga de este ion. También pueden requerirse transfusiones durante el embarazo en pacientes con crisis frecuentes o antecedentes obstétricos adversos.

En individuos que tienen crisis graves frecuentes (tres o más al año), otra medida distinta de la transfusión más quelación de hierro es el uso de fármacos para reinducir la expresión de hemoglobina fetal. Las cadenas de globina γ fetal no pueden incorporarse en la hemoglobina drepanocítica polimerizada, de tal modo que la presencia de hemoglobina F es capaz de inhibir el proceso drepanocítico. Los pacientes con drepanocitemia que tienen expresión inapropiada heredada de forma conjunta de globina γ después de la niñez (lo que se conoce como persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal [PHHF]) poseen un fenotipo mucho más leve que aquellos en quienes la hemoglobina fetal se silencia de modo normal. Por ello se ha dedicado mucho esfuerzo de investigación para comprender los mecanismos por los cuales ocurre dicho silenciamiento (recuadro 4-1), con la finalidad de producir la reactivación terapéutica. La intervención farmacológica actual para tratar de elevar la expresión de HbF es el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ribonucleótido reductasa llamado hidroxycarbamida; esto eleva la síntesis de HbF en grado limitado por medios que no se comprenden del todo, y en realidad se han propuesto modos de acción distintos de la inducción de HbF para explicar sus beneficios terapéuticos. Cualquiera que sea la verdadera base de su efecto, reduce en grado significativo la frecuencia de crisis y la mortalidad en pacientes con más de tres crisis vasooclusivas al año.

Existen medidas terapéuticas. Como en el caso de la talasemia mayor, en la actualidad el trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo, aunque se practica en ocasiones relativamente raras. Los sujetos con fenotipo adecuadamente grave deben identificarse

antes del inicio del daño orgánico; por ello, la mayor parte de los trasplantes se ha realizado en niños, y los mejores resultados se observan en aquéllos con hermanos compatibles como donadores. Las tasas de supervivencia global típicas son de 90 a 97%, y la supervivencia libre de contratiempos es cercana a 85%. Es necesario ponderar los riesgos potenciales de la intervención contra las implicaciones de la enfermedad crónica para cada paciente joven al decidir acerca de una forma terapéutica apropiada.

Pronóstico

La mortalidad infantil es elevada, en especial cuando la calidad de la atención o el apego al tratamiento son inapropiados. Con el uso de penicilina V profiláctica (a partir de los dos meses de edad) se ha reducido en grado sustancial el número de muertes de niños por septicemia neumocócica. En adultos, el síndrome torácico agudo es una causa común de muerte, con tasas de mortalidad de 5 a 10%. Incluso con el tratamiento óptimo actual, la expectativa de vida para pacientes con anemia drepanocítica aún es reducida, cercana a 50 años.

Recuadro 4-1. Reactivación de la hemoglobina fetal silenciada

Las globinopatías β representan una importante carga de morbilidad en el mundo. Todas tienen manifestaciones clínicas cuando la hemoglobina normal "se convierte" de HbF a HbA en los primeros meses después del nacimiento; en consecuencia, los pacientes con persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal están en gran medida protegidos contra las manifestaciones clínicas más graves.

La posibilidad de reactivar el gen de la globina γ normal junto con el gen de la globina β defectuoso se ha considerado desde hace mucho tiempo una opción terapéutica atractiva. Sin embargo, como ocurre en el caso de todos los genes, los detalles del modo en que la expresión se activa y se silencia de una manera específica para la etapa del desarrollo aún no se comprenden del todo.

Un paso importante se dio en 2008, con el descubrimiento de la función de BCL11a, una proteína de unión a DNA. Se observó que algunas variantes en la secuencia del gen para BCL11a se encontraban a menudo en pacientes con persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, y en trabajos posteriores se demostró que sólo había concentraciones elevadas de BCL11a en eritrocitos maduros. Además, la regulación a la baja experimental de BCL11a es capaz de restablecer niveles elevados de producción de HbF, con decremento clínicamente significativo del fenotipo hematológico en modelos animales de anemia drepanocítica. Se realizan estudios para encontrar un método de aprovechamiento de este descubrimiento para beneficio clínico. Mientras tanto, para el tratamiento de la anemia drepanocítica se usan a nivel mundial fármacos como la hidroxycarbamida, que induce elevaciones discretas de la síntesis de HbF.

Hemoglobinas E y C

Existen muchas variantes de hemoglobina además de la HbS que tienen consecuencias clínicas. Entre las más comunes figuran HbE y HbC, las cuales resultan de sustituciones de un solo aminoácido en las cadenas β .

La HbE es una variante estructural de la globina β en la que una mutación de aminoácido (o de sentido alterado) crea un nuevo sitio de empalme al final de la primera frontera intrón/exón. Por lo tanto, los pacientes con HbE tienen una reducción en el mRNA para globina β con empalme normal, y reducción ulterior en la cantidad de globina β producida a partir del alelo afectado, algo parecido a una forma de talasemia β . Los heterocigotos tienen alrededor de 20 a 30% de HbE, son asintomáticos y casi nunca son anémicos, aunque tienen un bajo VCM, lo cual es consistente con la fisiología tipo talasemia. Los homocigotos se caracterizan por anemia ligera, bajo VCM y muchos dianocitos circulantes. Sin embargo, la principal implicación clínica de esta variante de globina es su herencia conjunta con talasemia β . Dado que la HbE es muy común en el sureste asiático (se encuentra en alrededor de 50% de la población en algunas zonas de Tailandia), la heterocigosidad para la talasemia E β no es rara. Tales pacientes tienen presentaciones clínicas muy variables, pero los más afectados presentan fenotipo de talasemia mayor y necesitan programas de transfusión a largo plazo.

La HbC es la consecuencia de una sustitución de glutamina por lisina en la cadena de globina β , lo que produce una molécula de hemoglobina con carga positiva. Cuando se cohereda con un alelo drepanocítico, la HbSC resultante produce un fenotipo drepanocítico, aunque con algunas características específicas (como mayor propensión a la retinopatía proliferativa). La HbC también se observa en la homocigosidad; en este caso, la

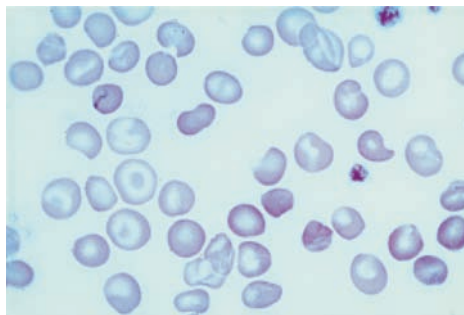


Figura 4-10. Células en diana ("dianocitos") y células contraídas de manera irregular en el frotis de sangre de un homocigoto para HbC.

hemoglobina no se polimeriza como la HbSS pero puede cristalizarse, con un decremento resultante de la flexibilidad del eritrocito y una reducción resultante en su supervivencia. Las anomalías en el control del potasio dentro de los eritrocitos con HbCC también contribuyen al fenotipo. Los homocigotos tienen anemia leve, bajo VCM, esplenomegalia y muchos dianocitos en su frotis de sangre (figura 4-10), mientras que los heterocigotos tienden a ser clínicamente asintomáticos. La HbC se encuentra en pacientes originarios de África occidental, donde la incidencia puede ser hasta de 7% de la población en Nigeria y 22% en el norte de Ghana.

Si bien HbS, HbE y HbC figuran entre los defectos estructurales más comunes en las globinas, existen muchos otros, cada uno con su propio efecto en la estructura y el funcionamiento normales de la hemoglobina. La comprensión de la naturaleza molecular de estos trastornos ha sido crucial para reconocer su fisiopatología y es probable que sea de utilidad para desarrollar tratamientos eficaces en el futuro.

Trastornos relacionados con defectos de los leucocitos

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender el significado de los términos leucopenia, neutropenia, leucocitosis, linfopenia y linfocitosis
- ✓ Entender la importancia de la septicemia neutropénica y la identificación y el tratamiento tempranos
- ✓ Conocer los trastornos comunes relacionados con la presencia de linfocitos atípicos en la sangre, en particular la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB)

Leucopenia

Los términos “leucopenia” y “neutropenia” se usan para describir una reducción en el recuento total de glóbulos blancos (leucocitos) y neutrófilos, respectivamente, a valores inferiores a su intervalo normal. El término “linfopenia” se emplea cuando el recuento de linfocitos es subnormal.

Neutropenia

Los neutrófilos son células altamente móviles necesarias para mantener la integridad de las superficies mucosas y prevenir infecciones bacterianas abrumadoras (véase el capítulo 1). Existe un riesgo sustancial de infección grave cuando el recuento de neutrófilos desciende por abajo de $0.5 \times 10^9/L$. El primer síntoma de neutropenia es faringitis (mucositis) y fiebre. La degradación de la mucosa gastrointestinal puede causar septicemia por gramnegativos, hipertensión y muerte (*septicemia neutropénica*). El tratamiento de la septicemia neutropénica requiere valoración rápida: estudios urgentes, como cultivos sanguíneos, y uso inmediato de antibióticos intravenosos e hidratación

adecuada. Si la fiebre persiste, se emplea un programa de tratamiento progresivo planeado (figura 5-1). Los pacientes con neutropenia prolongada son particularmente propensos a desarrollar infecciones micóticas, en especial por *Candida* y *Aspergillus*. Las especies de *Candida* afectan la boca y otras superficies mucosas, mientras que las especies de *Aspergillus* tienden a producir neumopatía invasora.

La neutropenia selectiva (neutropenia sin otras citopenias) puede ocurrir en una gran cantidad de trastornos (cuadro 5-1). Fármacos citotóxicos y radioterapia provocan una neutropenia predecible. Algunos regímenes de quimioterapia combinada ocasionan neutropenia predecible que dura días a semanas. Los pacientes sometidos a tal tratamiento que se tornan febriles requieren apoyo con antibióticos intravenosos de amplio espectro y fármacos antimicóticos con base en el tratamiento progresivo planeado, delineado con anterioridad. Otros fármacos (cuadro 5-1), por ejemplo carbimazol, administrado para tratar el hipertiroidismo, y algunos antipalúdicos, se relacionan con neutropenia idiosincrásica. Los pacientes que reciben estos medicamentos deben ser advertidos acerca del riesgo remoto pero real de neutropenia, y se les indica suspenderlos si presentan faringitis o fiebre.

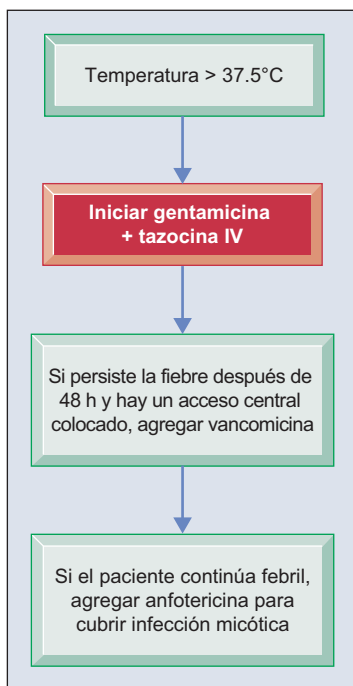


Figura 5-1. Tratamiento progresivo planeado para pacientes febriles con neutropenia ($<0.5 \times 10^9/L$).

Cuadro 5-1. Causas de neutropenia selectiva

Fisiológicas

Neutropenia en personas de origen afrocaribeño

Algunos fármacos

Antiinflamatorios: indometacina, oxifenbutazona, fenilbutazona, aurotiomalato de sodio

Antibacterianos: cloranfenicol, cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim), otras sulfonamidas

Algunos anticonvulsivos, hipoglucemiantes orales, antitiroideos, antipalúdicos, tranquilizantes, antidepresivos y antihistamínicos

Infecciones

Bacterianas: infecciones piógenas abrumadoras, brucelosis, tifoidea, tuberculosis miliar

Algunas infecciones virales, micóticas y por protozoarios

Neutropenia inmunitaria

Lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Felty, neutropenia autoinmunitaria, neutropenia aloinmunitaria neonatal, agranulocitosis inducida por aminopirina

Diversas

Hipotiroidismo, hipopituitarismo, neutropenia clínica, neutropenia crónica benigna familiar

Leucocitosis

Un incremento en el recuento total de leucocitos se describe como leucocitosis. El término “leucocitosis neutrofílica” se utiliza para describir un incremento absoluto del número total de neutrófilos en la sangre periférica (lo que también se denomina neutrofilia). Se llama eosinofilia a un aumento absoluto del número de eosinófilos. De modo similar, basofilia es el término empleado para describir una elevación absoluta en el recuento de basófilos. La monocitosis es el aumento del recuento absoluto de monocitos.

Leucocitosis neutrofílica

Las causas de la leucocitosis neutrofílica se muestran en el cuadro 5-2. Una causa importante es la infección bacteriana, pero muchos factores diversos elevan el recuento de neutrófilos. Además, puede haber metamielocitos y pequeñas cantidades de mielocitos en caso de infección grave (“desplazamiento a la izquierda”). Los neutrófilos pueden presentar gránulos tóxicos (figura 5-2), cuerpos de Döhle (figura 5-3) o ambas cosas. Estos gránulos son gruesos y de color violeta rojizo (azurófilos) y se distribuyen de manera difusa por el citoplasma. Los cuerpos de Döhle son inclusiones citoplásmicas de 1 o 2 μm que se tiñen de color azul grisáceo pálido (tinción de Romanowsky). “Desplazamiento a la izquierda”, gránulos tóxicos y

Cuadro 5-2. Causas de leucocitosis neutrofílica

Fisiológicas

Neonatos, ejercicio, embarazo, parto, lactación

Patológicas

Infecciones agudas: en especial por bacterias piógenas

Inflamación aguda no causada por infecciones: operaciones, quemaduras, infartos, lesiones por aplastamiento, artritis reumatoide, miositis, vasculitis

Hemorragia aguda y hemólisis aguda

Metabólicas: uremia, cetoacidosis diabética, gota, tirotoxicosis aguda

Cánceres no hematológicos: carcinoma, melanoma

Linfoma

Trastornos mieloproliferativos crónicos: leucemia mielocítica crónica, policitemia verdadera, mielofibrosis

Fármacos: adrenalina, corticoesteroides, G-CSF y GM-CSF

Diversas: convulsiones, taquicardia paroxística, choque eléctrico, neutrofilia de rebote posneutropénica, posesplenectomía

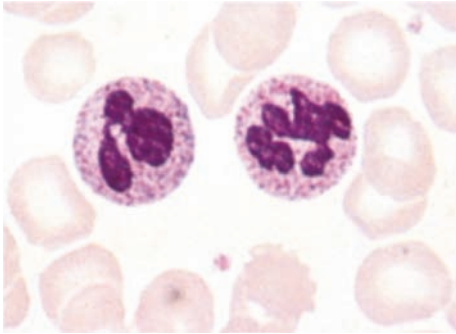


Figura 5-2. Granulación tóxica en dos neutrófilos de un paciente con infección.

cuerpos de Döhle indican producción acelerada de neutrófilos y pueden verse no sólo en caso de infección aguda, sino también en estados inflamatorios no infecciosos (p. ej., quemaduras graves), el embarazo normal y pacientes con diversas neoplasias malignas.

La leucocitosis neutrofílica que se observa con la administración de esteroides y después del ejercicio es efecto de un desplazamiento rápido de neutrófilos desde la reserva de granulocitos marginada hasta la circulante.

Anomalías morfológicas y funcionales de los granulocitos

Existen varios trastornos hereditarios que causan defectos en la morfología o el funcionamiento de los granulocitos. En el cuadro 5-3 se resumen las características esenciales de algunos de ellos. Los defectos adquiridos más comunes de la morfología de los neutrófilos son “desplazamiento a la izquierda”, hipersegmentación del núcleo (página 22), granulación tóxica, cuerpos de Döhle, hipogranularidad y la

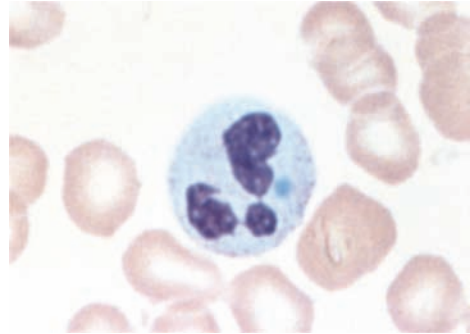


Figura 5-3. Cuerpo de Döhle azul pálido redondo cerca del núcleo de un neutrófilo en un paciente con quemaduras extensas. Los cuerpos de Döhle también pueden ser ovalados o baciliformes, y se observan más a menudo en la periferia que en el centro de la célula.

anomalía adquirida de Pelger-Huët (véase mielodisplasia, capítulo 11).

Eosinofilia

Por lo general, la eosinofilia se debe a trastornos alérgicos o infestación por parásitos. Asma, eccema y fármacos son las causas más comunes, pero existen muchas otras, algunas de las cuales se enumeran en el cuadro 5-4.

Basofilia

La basofilia es un dato poco común y debe llevar a considerar la posibilidad de un cáncer hematológico mielocítico como leucemia mielocítica crónica o mielodisplasia. Otras causas son mixedema y reacciones de hipersensibilidad.

Cuadro 5-3. Algunos defectos hereditarios de la morfología y el funcionamiento de los neutrófilos

Trastorno	Herencia, prevalencia	Características
Defecto de Pelger-Huët	Autosómica dominante 1:1 000 a 10 000	Los heterocigotos tienen neutrófilos con núcleo bilobulado en forma de espejuelos, los homocigotos poseen neutrófilos con núcleo redondo u ovalado; asintomática
Deficiencia de mieloperoxidasa de los neutrófilos	Autosómica recesiva 1:2 000	Se detecta durante el recuento diferencial automatizado basado en citoquímica; por lo regular asintomática
Síndrome de Chediak-Higashi	Autosómica recesiva	Gránulos gigantes en leucocitos, neutropenia, trombocitopenia, albinismo parcial, hepatoesplenomegalia, muerte en la lactancia o la niñez temprana por infección y hemorragia
Enfermedad granulomatosa crónica	En la mayoría de los casos ligada al cromosoma X, algunas veces autosómica recesiva	Morfología normal de neutrófilos, incapacidad de destruir microorganismos ingeridos por ausencia de citocromo b_{558} u otros componentes de la cadena respiratoria, lo que ocasiona deterioro en la generación de superóxido, lesiones granulomatosas recurrentes desde la niñez temprana

Cuadro 5-4. Causas de eosinofilia

Infestaciones parasitarias: filaria, uncinaria, áscaris, estróngo, esquistosoma, toxocara, triquina, quiste hidatídico, sarna

Trastornos alérgicos: asma bronquial, fiebre del heno, vasculitis alérgica, síndrome de Stevens-Johnson, sensibilidad a fármacos (p. ej., clorpromazina, penicilina, sulfonamidas)

Recuperación de infección aguda

Enfermedades cutáneas: eccema, psoriasis, pénfigo, dermatitis herpetiforme

Eosinofilia pulmonar: síndrome de Loeffler (infiltración pulmonar con eosinofilia)

Poliarteritis nudosa

Leucemia mielógena crónica, leucemia eosinofílica (rara)

Otras enfermedades malignas: linfoma de Hodgkin, linfoma angioinmunoblástico, carcinoma (por lo general con metástasis)

Síndrome hipereosinofílico idiopático

Monocitosis

Se observa una cifra elevada de monocitos en muchos trastornos inflamatorios y estados cancerosos, así como en la leucemia mielomonocítica crónica, que es una de las enfermedades mielodisplásicas (véase capítulo 11).

Linfocitosis y linfopenia

Un aumento del recuento de linfocitos en sangre se denomina *linfocitosis*. Ésta se define como una cifra de linfocitos mayor de $4.0 \times 10^9/L$. El término *linfopenia* se refiere a un decremento del número de linfocitos circulantes y se define como un recuento total de linfocitos menor a $1 \times 10^9/L$. En sangre normal, la mayor parte de los linfocitos corresponde a células T CD4+. Entre las causas importantes de linfocitopenia figuran síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), radioterapia, quimioterapia y tratamiento con esteroides. A menudo se observa un recuento bajo transitorio de linfocitos en pacientes con infección grave.

Linfocitosis transitoria

Las características morfológicas de los linfocitos permiten distinguir entre causas reactivas y malignas. La causa más común de linfocitosis reactiva es la mononucleosis infecciosa (véase más adelante). La linfocitosis puede vincularse con otras infecciones virales como las secundarias a citomegalovirus (CMV),

virus de la hepatitis y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; etapas tempranas). La tos ferina (*Bordetella pertussis*) es una causa importante de linfocitosis en niños.

Linfocitosis persistente

La linfocitosis persistente sugiere un trastorno linfoproliferativo subyacente y requiere caracterización ulterior. Existen causas benignas, pero en personas mayores la causa más común es la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B. El perfil de antígenos expresados por células puede determinarse por medio de la técnica de *citometría de flujo*. El perfil de antígenos de los linfocitos permite diferenciar entre trastornos malignos y benignos y también caracterizar células individuales en los subtipos de linfocitos B y T.

Citometría de flujo: técnica para identificar células en suspensión

La citometría de flujo es una técnica usada para caracterizar células, por lo regular en sangre periférica o muestras aspiradas ("aspirados") de médula ósea. Es un método que hace posible detectar antígenos específicos de la superficie celular o, si la célula se torna permeable, en citoplasma y núcleo. Esto se logra al medir fluorescencia y dispersión de la luz en las células cuando éstas fluyen en una corriente coaxial a través de un haz de luz intensa. La fluorescencia puede ser "autogenerada" (autofluorescencia), debida a citocromos y otros componentes intracelulares, o deberse a que las células se marcaron antes con fluorocromos conjugados con anticuerpos de unión a antígeno. Es esta última técnica la que hace posible detectar antígenos de superficie celular específicos. En la mayoría de los citómetros de flujo se emplea un láser de argón para excitar fluorocromos, como isotiocianato de fluoresceína (FITC, verde), ficoeritrina (PE, anaranjada) y la proteína clorofila peridina (PerCP, roja), que se unen a antígenos de superficie celular. Los diferentes espectros de emisión de los fluorocromos permiten distinguir entre las células marcadas con FITC, PE o PerCP (figura 5-4), y esto a su vez posibilita identificar células que portan antígenos específicos.

La deflexión del haz del láser por la célula también suministra información acerca de tamaño y granularidad de la célula. La dispersión de la luz hacia delante se relaciona con el tamaño de la célula, mientras que la dispersión lateral (DL) se vincula con su granularidad. En la figura 5-5 se muestra una citometría de flujo realizada en médula ósea normal incubada con anticuerpo anti-CD45

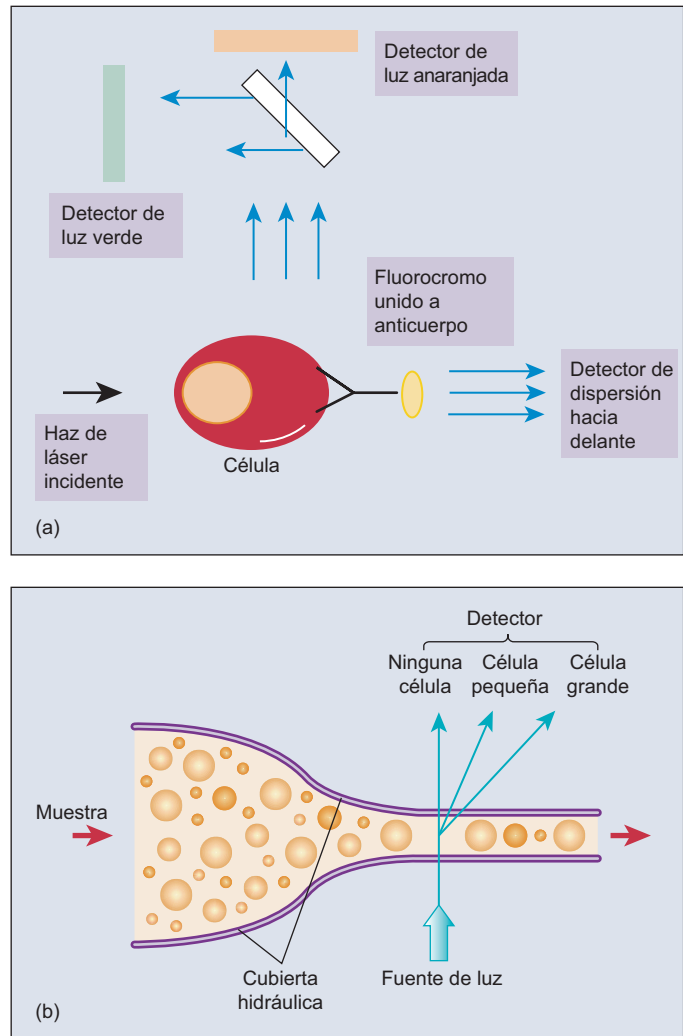


Figura 5-4. (a) Representación esquemática de los principios generales de la citometría de flujo. (b) Representación esquemática que muestra el modo en que las células se presentan a un haz de láser por enfoque hidrodinámico.

que se marcó con el fluorocromo PerCP (CD45 es un antígeno presente en la mayoría de las células hematopoyéticas, excepto los eritrocitos nucleados, algunos blastocitos y las células plasmáticas). La figura demuestra la capacidad de separar diferentes poblaciones de células en la muestra de médula ósea.

Mononucleosis infecciosa

Es un síndrome caracterizado por la aparición de linfocitos reactivos en la sangre periférica a causa de infección (figura 5-6). El agente causal más común es el VEB. Otros son *Toxoplasma gondii*, CMV y VIH.

Infección por VEB

La infección por VEB ocurre por contacto estrecho de mucosas (p. ej., al besar a un portador). El virus infecta el epitelio respiratorio y causa faringitis, a menudo con exudado significativo en el lecho amigdalino. El virus ingresa en la sangre, lo que ocasiona linfadenopatía, fiebre y hepatoesplenomegalia. Las pruebas del funcionamiento hepático son casi siempre anormales. Por lo regular, la enfermedad es autolimitada, pero puede ocasionar lasitud y fatiga persistentes. Los individuos que reciben amoxicilina presentan algunas veces un exantema florido que es casi diagnóstico de esta situación clínica.

Una característica distintiva de esta enfermedad es el desarrollo de anticuerpos capaces de aglutinar

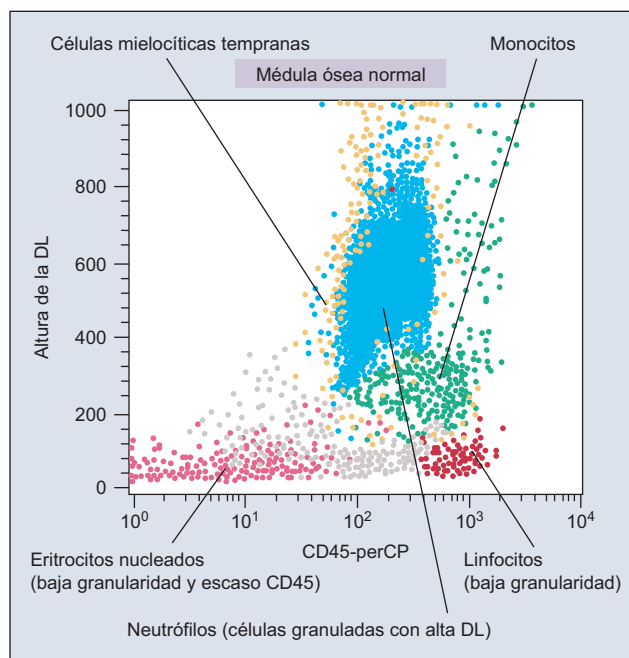


Figura 5-5. Citometría de flujo de médula ósea normal después de incubar células de médula ósea normales con anticuerpo anti-CD45 marcado con PerCP.

eritrocitos de otras especies, por ejemplo de caballo u oveja. Los anticuerpos inespecíficos pueden absorberse y retirarse de la solución mediante células de riñón de cobayo, lo cual hace posible la titulación de anticuerpos específicos contra eritrocitos de oveja; ésta es la base de la prueba de Paul-Bunnell. La prueba monospot o de anticuerpos heterófilos utiliza una reacción de aglutinación parecida para detectar anticuerpos heterófilos contra eritrocitos

de caballo. Cuando es positiva, esta prueba sugiere en gran medida mononucleosis infecciosa causada por VEB. Asimismo, algunos pacientes presentan complicaciones autoinmunitarias, como anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia inmunitaria.

El VEB, tras propagarse a partir de la mucosa faríngea, infecta linfocitos B y los hace proliferar. A ello le sigue la activación de linfocitos T, sobre todo citotóxicos CD8+, que controlan la proliferación de linfocitos B. Los linfocitos “reactivos” o atípicos característicos de este trastorno son en particular los linfocitos T. Las células B infectadas que portan VEB persisten toda la vida. Los portadores asintomáticos liberan virus de manera periódica a partir de la faringe, lo cual asegura que el virus pase a personas no inmunes. Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante renal, cardiopulmonar o medular pueden perder el control que los linfocitos T ejercen sobre los linfocitos B infectados por VEB. La linfoproliferación resultante de células B puede afectar ganglios linfáticos o sitios extranodales, de lo que resulta el llamado trastorno linfoproliferativo postrasplante o TLPT.

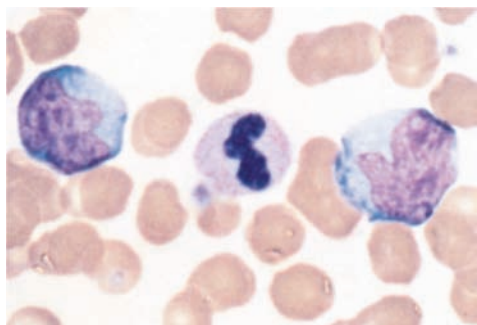


Figura 5-6. Dos células mononucleares atípicas (linfocitos reactivos) y un neutrófilo de un paciente con mononucleosis infecciosa (“fiebre glandular”). Aunque las células mononucleares atípicas tienen tamaño similar al del monocito de la figura 1-3, su citoplasma es mucho más basófilo y no es vacuolado.

Infección e inmunidad

Infección viral

El VEB se transmite a través de la saliva y establece una infección proliferativa dentro de las células de

la bucofaringe, donde expresa proteínas de ciclo lítico. La enfermedad avanza al establecimiento de infección latente dentro de linfocitos B (figura 5-7). Durante la fase primaria de la infección, todas las proteínas latentes del VEB se expresan dentro de los linfocitos B (programa de latencia III de la transmisión génica). Después de la infección primaria, el número de linfocitos B infectados disminuye y la expresión de las proteínas latentes virales se regula de forma descendente (programa de latencia I de la transcripción génica). De esta

manera, el virus puede eludir la inmunorrespuesta del hospedador, por lo cual la infección persiste. Es posible la reactivación periódica del VEB, con el resultado de multiplicación viral de bajo nivel en la bucofaringe, liberación del virus en la saliva y transmisión a otros hospedadores.

Reacción inmunitaria

La infección primaria estimula una vigorosa respuesta inmunitaria (inmunorrespuesta o inmunorreacción)

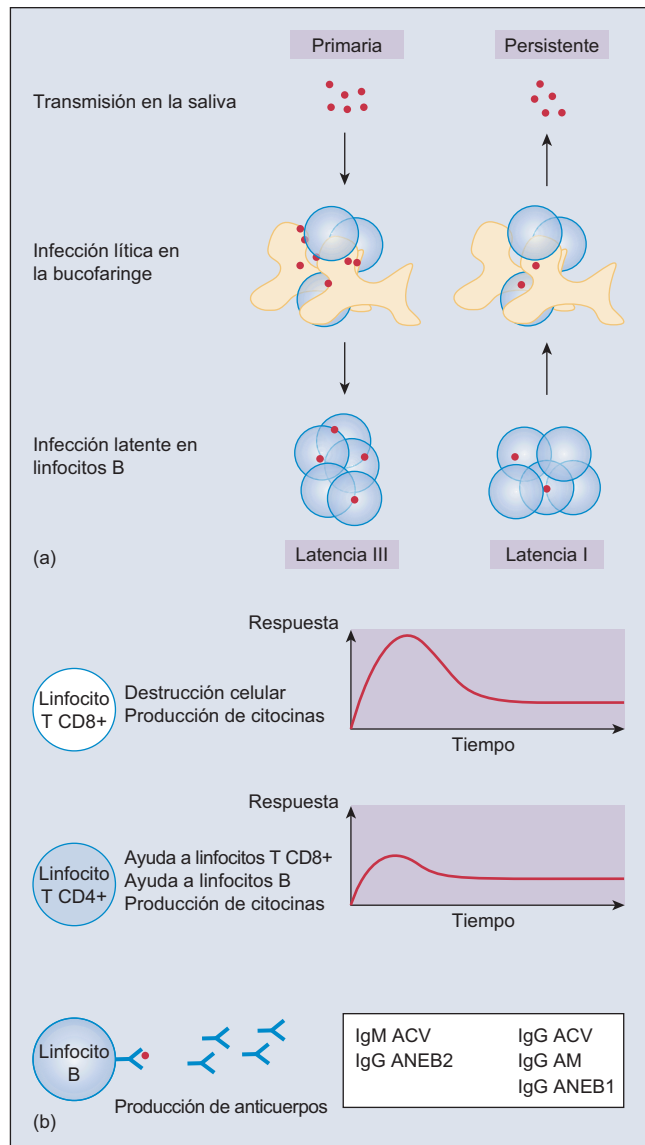


Figura 5-7. Características de la infección por VEB e inmunorrespuesta resultante. El anticuerpo IgM contra ACV es diagnóstico de infección reciente o actual. Notas: ACV, antígeno de cápside viral; ANEB, antígeno nuclear de Epstein-Barr; AM, antígeno de membrana.

con la expansión de linfocitos T CD8+ específicos para el ciclo lítico del VEB y proteínas latentes, así como una expansión más pequeña de linfocitos T CD4+. A medida que la infección primaria se controla, el número de linfocitos T específicos para VEB disminuye, aunque una proporción significativa del fondo de linfocitos T permanece encargada del reconocimiento del VEB. Durante la infección primaria, la respuesta humoral incluye anticuerpos IgM específicos para los antígenos de la cápside viral (ACV) y anticuerpos IgG específicos para el antígeno nuclear, ANEB2. Más tarde, en el transcurso de la infección, se producen anticuerpos IgG neutralizantes específicos para un antígeno de membrana (AM), gp350 y anticuerpos IgG específicos para un antígeno nuclear distinto, ANEB1.

Infección por CMV

La infección por CMV provoca una faringitis más leve, pero con fiebre y esplenomegalia mayores que la mononucleosis por VEB. El CMV adquiere importancia en personas inmunodeficientes, en especial en circunstancias postrasplante, en las cuales la ausencia de linfocitos T que ejerzan control puede ocasionar complicaciones potencialmente letales como neumonía por CMV.

Toxoplasmosis

A menudo la toxoplasmosis causa linfadenopatía notable. En este trastorno no hay casi nunca fiebre. La observación de anticuerpos IgM contra toxoplasma es diagnóstica.

VIH

El VIH puede producir muy diversas manifestaciones hematológicas, entre las cuales se halla el “síndrome tipo mononucleosis”. En pacientes con VIH también pueden ocurrir anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia inmunitaria y púrpura trombótica trombocitopénica.

Reacción leucoeritroblástica

La manifestación característica es la presencia de eritrocitos nucleados, así como leucocitos inmaduros (sobre todo mielocitos) en el frotis de sangre periférica. Este dato es importante, ya que puede identificarse cuando la médula ósea está infiltrada por células malignas, hematológicas o no. El diagnóstico puede establecerse con un aspirado de médula ósea y biopsia con trépano. Otras causas son hipoxia y septicemia.

Estructura y función del tejido linfático

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Entender los componentes del sistema inmunitario
- ✓ Obtener una comprensión básica de la estructura de los ganglios linfáticos
- ✓ Saber que el reordenamiento genético de las inmunoglobulinas define a un linfocito B
- ✓ Saber que el reordenamiento genético del receptor del linfocito T (RLT) define a un linfocito T
- ✓ Comprender que los trastornos malignos se derivan de sus contrapartes normales reconocibles

Los linfocitos pueden dividirse en tres clases principales de células efectoras: linfocitos B, linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (LCN o células asesinas naturales), todos los cuales provienen de células precursoras en la médula ósea (figura 6-1).

Los **linfocitos B** son las células efectoras de la **(inmunidad humoral (producción de anticuerpos))** y al parecer se originan en la médula ósea, donde aparecen en la forma de blastocitos y maduran en tejido linfático periférico (p. ej., ganglios linfáticos, intestino y médula ósea), para convertirse en **células plasmáticas (plasmocitos)** productoras de anticuerpos. Esta maduración implica el reordenamiento y la mutación de sus genes de inmunoglobulina, lo cual permite la expresión de inmunoglobulina de superficie y secretoria con una amplia gama de especificidades de unión a antígeno.

Los **linfocitos T** son las células efectoras de la **inmunidad celular** (mediada por células). Las precursoras de linfocitos T migran al timo, donde se transforman en células CD4 (colaboradoras) y CD8 (supresoras/citotóxicas), antes de desplazarse a otros órganos linfáticos, incluidos bazo y médula ósea.

Los **linfocitos citolíticos naturales** carecen de marcadores de linfocitos B o T y alguna vez se los llamó “células nulas”. Tienen morfología característica, por lo general son más grandes que otros linfocitos y poseen gránulos pequeños en su citoplasma (por lo cual también se conocen como “linfocitos granulares grandes”) (figura 1-8).

Estructura de los ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos contienen linfocitos T y B densamente empacados, organizados de un modo que permite la presentación de antígeno para una reacción inmunitaria (inmunorrespuesta o inmunorreacción) eficaz. Además de un suministro de sangre, los ganglios linfáticos reciben vasos linfáticos “aferentes”, que drenan linfa rica en antígenos desde los tejidos. Dentro del ganglio linfático no estimulado, los linfocitos B en reposo se organizan en estructuras llamadas **fóliculos primarios** (figura 6-2). Cuando se exponen a antígeno (p. ej., de microorganismos), estas estructuras aumentan de tamaño y en ellas se desarrollan **centros germinales**, que consisten en linfocitos B en proliferación dentro de una red de “células dendríticas foliculares”. Alrededor de los fóliculos se encuentran láminas de linfocitos, que se hacen cada vez más ricas en células T hacia la médula del ganglio linfático. Ésta contiene diferentes tipos de linfocitos, incluidos los plasmocitos.

Otros tejidos linfáticos

Existe tejido linfático en muchos sitios, además de los ganglios linfáticos, como los tejidos directamente

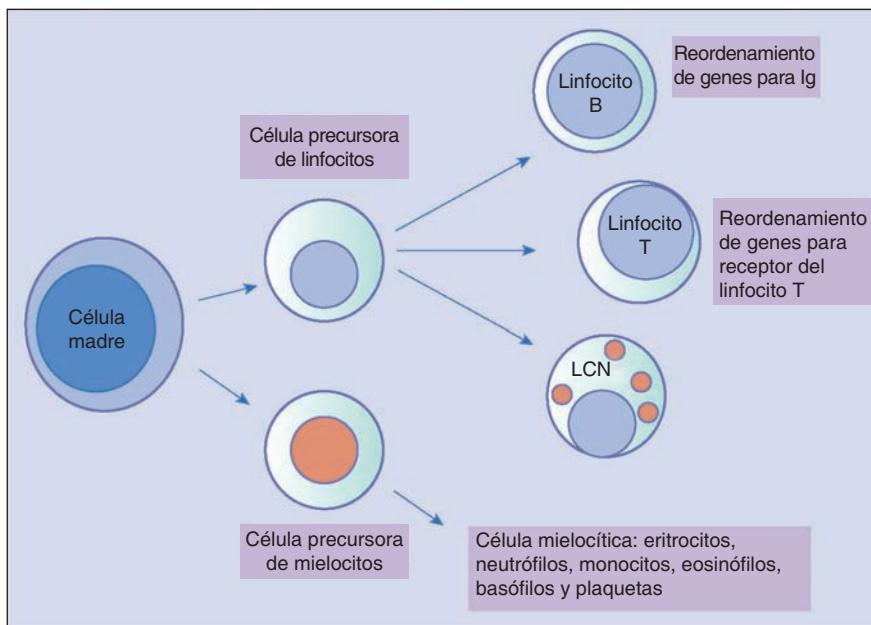


Figura 6-1. Origen de linfocitos B, linfocitos T y linfocitos citotóxicos naturales (NK) a partir de células precursoras.

expuestos a patógenos externos (p. ej., vías respiratorias y tubo digestivo) y “sitios centrales” (como médula ósea y bazo). Se encuentran plasmocitos en varios tejidos linfáticos, en particular en sitios en los que pueden secretar inmunoglobulina hacia la circulación o secreciones mucosas (p. ej., vías respiratorias o tubo digestivo).

Estructura de la inmunoglobulina y reordenamiento génico

La característica definitoria del desarrollo de los linfocitos B es la producción de inmunoglobulina con una amplia gama de especificidades de anticuerpo. Las inmunoglobulinas consisten en dos cadenas pesadas y dos ligeras idénticas (κ o λ) (figura 6-3). Las cinco clases principales de inmunoglobulina (IgA, IgG, IgM, IgD e IgE) se definen por sus cadenas pesadas (α , γ , μ , δ y ϵ). Las dos cadenas pesadas y las dos ligeras se mantienen juntas en una estructura en forma de Y. Las porciones amino terminal de las cadenas pesadas y ligeras se conocen como regiones “variables” (V_H o V_L), dado que las diferencias en su secuencia de aminoácidos crean sitios de unión a antígeno únicos, cada uno de los cuales puede reconocer un epítipo distinto. En contraste, las regiones carboxilo terminal son las regiones “constantes” (C_H o C_L) porque su estructura

es similar para todas las inmunoglobulinas de la misma clase. La enzima papaína escinde la molécula de inmunoglobulina en un fragmento Fc consistente en las regiones carboxilo terminal de la cadena pesada y dos fragmentos Fab que contienen el sitio de unión a antígeno (*antigen-binding*). Varios tipos celulares poseen receptores Fc que pueden unirse a la porción Fc de moléculas de inmunoglobulina.

El plasma humano contiene todos los tipos de inmunoglobulina, pero la IgG es la que se encuentra en mayor concentración. La IgA es el segundo tipo más común de inmunoglobulina y se encuentra en superficies mucosas de intestino y aparato respiratorio. La IgM representa sólo 6% de la inmunoglobulina presente en el plasma y es el anticuerpo que más se produce durante una inmunorreacción primaria. La IgM posee peso molecular muy grande (unos 900 000 kDa) y su estructura es pentamérica. Este gran peso molecular puede tener enorme importancia en trastornos como la macroglobulinemia de Waldenstrom, en la cual grandes cantidades de proteína monoclonal secretada pueden provocar un considerable aumento de la viscosidad sanguínea.

Cadenas ligeras

Éstas son proteínas de bajo peso molecular (23 kDa) y se encuentran en una proporción $\kappa:\lambda$ de 2:1. El gen

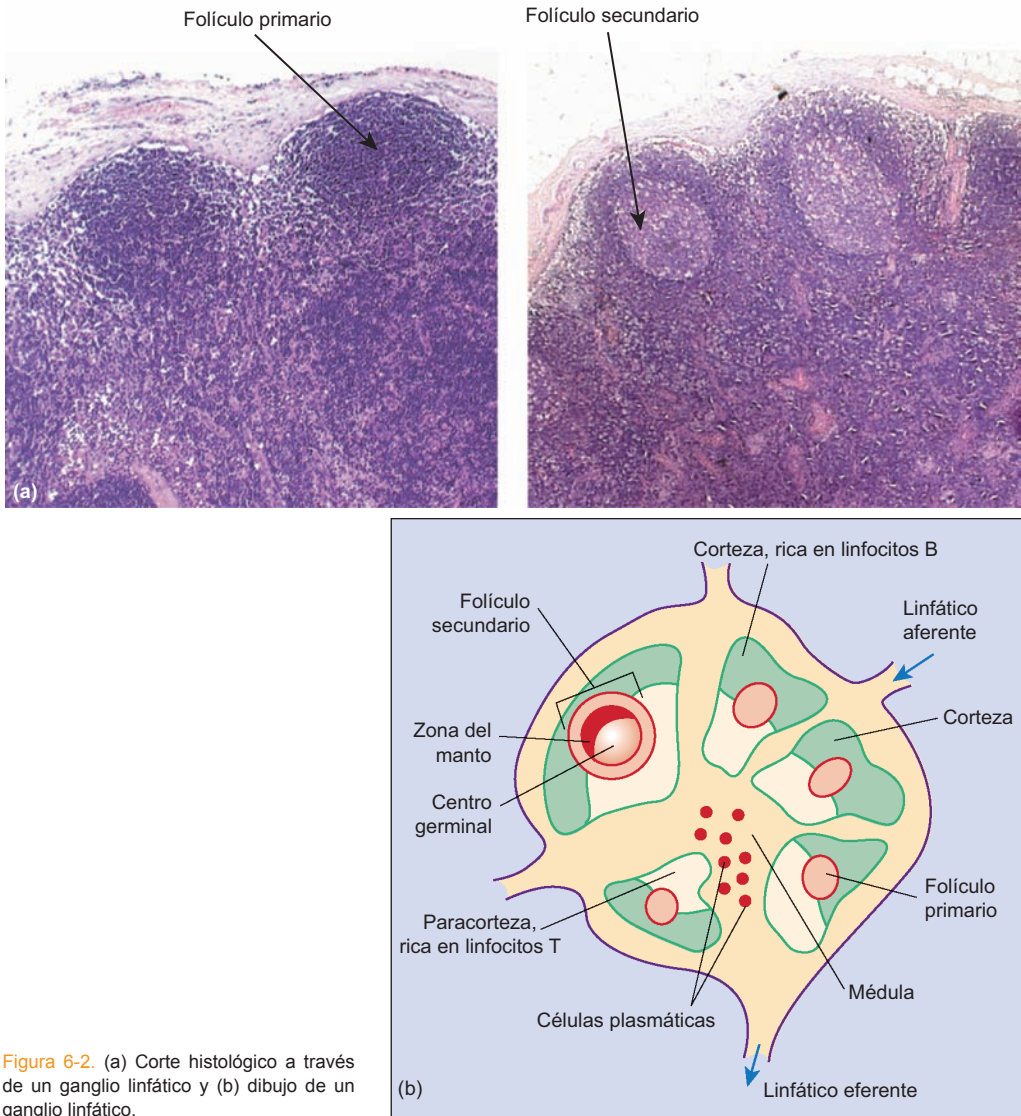


Figura 6-2. (a) Corte histológico a través de un ganglio linfático y (b) dibujo de un ganglio linfático.

κ se localiza en el cromosoma 2, mientras que el gen λ se sitúa en el cromosoma 22.

Cadenas pesadas

El complejo génico para las cadenas pesadas de la inmunoglobulina se halla en el cromosoma 14. Consiste en 100 a 200 genes variables para cadenas pesadas (V_H), al menos 24 genes de diversidad, seis minigenes de unión, y exones que codifican las regiones constantes de las cadenas pesadas características de cada clase (figura 6-4).

Diversidad de anticuerpos

El reordenamiento de los genes de inmunoglobulinas es el mecanismo por el cual un gen variable individual (V_H o V_L) en un complejo génico para cadenas pesadas o ligeras se yuxtapone a genes que codifican la región constante (C_H o C_L), con lo que genera diferencias en especificidades de unión a antígeno de una molécula de inmunoglobulina a otra (figura 6-4). La diversidad aumenta con la introducción de secuencias generadas al azar, y con mutaciones dentro de las regiones variables.

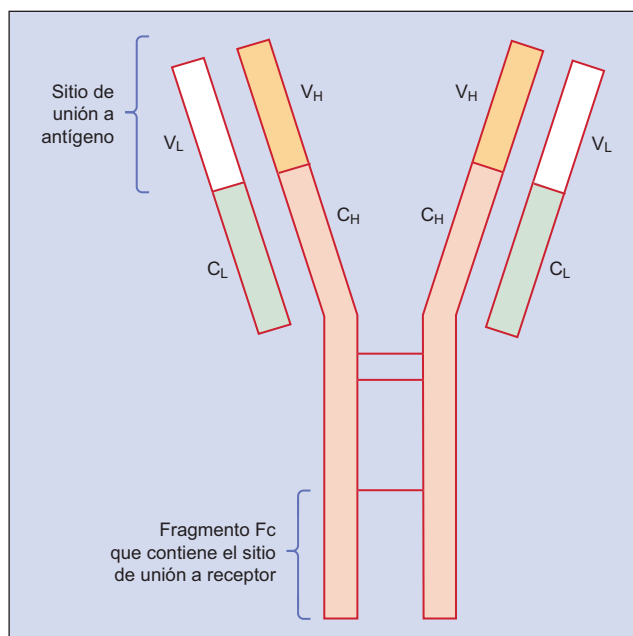


Figura 6-3. Modelo esquemático de una molécula de IgG.

En consecuencia, una clona de linfocitos B puede sintetizar moléculas de inmunoglobulina con sitios de unión a antígeno únicos. A ello se agrega el hecho de que en diferentes etapas de diferenciación, un solo linfocito B puede sintetizar cadenas pesadas con diferentes regiones constantes, aunque con las mismas regiones variables, y por tanto especificidad de antígeno. En consecuencia, un linfocito B puede expresar al principio IgM pero después de la unión a antígeno producir IgG, IgA o IgE.

Selección y maduración de linfocitos B

Los linfocitos B que se originan de células progenitoras en la médula ósea se abren camino hasta el centro germinal del tejido linfático, donde encuentran antígeno ya unido a células dendríticas. Si la inmunoglobulina de superficie (sIg) en los linfocitos B se une a este antígeno, la formación de enlaces cruzados constituye

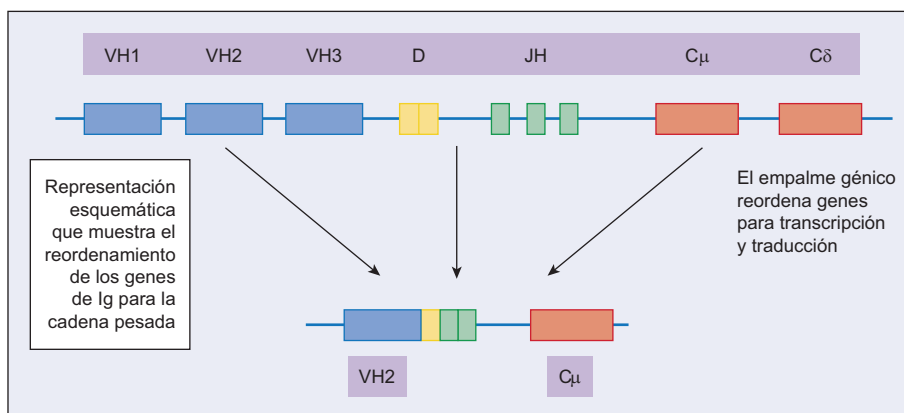


Figura 6-4. Diagrama que ilustra el reordenamiento génico que hace posible la diversidad de unión a antígeno. Durante la diferenciación, un linfocito B individual puede sintetizar cadenas pesadas con diferentes regiones constantes acopladas a la misma región variable. El receptor del linfocito T (RLT) sufre reordenamiento génico de manera muy similar en los linfocitos T. Notas: C, gen de región constante; D, gen de diversidad; JH, secuencia de unión; VH, gen variable.

una señal de supervivencia. En caso contrario, los linfocitos B sufren apoptosis, un proceso que asegura la selección de linfocitos B “útiles”, que se convierten en linfocitos B de memoria y plasmocitos.

Receptores de antígeno de los linfocitos T

El receptor de antígeno en los linfocitos T (**receptor del linfocito T o RLT**) se forma a partir de dos cadenas polipeptídicas, por lo común α y β y menos a menudo γ y δ . Las moléculas de RLT son muy comparables en estructura a las moléculas de inmunoglobulina, y la diversidad en sus sitios de unión resulta de un proceso similar (esto es, el reordenamiento de genes para las regiones variables y constantes). La interacción del RLT y un ligando de unión ocasiona la activación y proliferación del linfocito T.

Durante la diferenciación, los linfocitos T se movilizan desde la médula ósea hasta el timo, donde encuentran moléculas de la clase I del complejo mayor de compatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) en el epitelio tímico. Cualquier linfocito T que no reconozca estas moléculas muere por apoptosis y lo mismo sucede con las células que se unen con muy alta afinidad. Por lo tanto, todos los linfocitos T que emergen del timo portan RLT con afinidad intermedia para moléculas MHC “propias”. Esto asegura que en lo sucesivo se unan de manera continua con moléculas MHC propias (y se separan de

ellas). Sin embargo, si la alteración de la molécula MHC por la presencia de un péptido (p. ej., procedente de un virus) incrementa la afinidad de unión del RLT, la célula que presenta el péptido con la molécula MHC se convierte en el blanco para reconocimiento específico y destrucción.

Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos citolíticos naturales difieren de los linfocitos T en que no expresan RLT, pero aun así son capaces de mediar la lisis celular. Esto se logra a través de receptores de superficie que suprimen la actividad del LCN cuando se unen a moléculas MHC en una célula. Sin embargo, la ausencia de moléculas MHC en una célula elimina esta inhibición y los LCN inician entonces la destrucción citotóxica de la célula blanco.

Los LCN expresan Fc γ RIIIA (CD16) –un receptor que reconoce anticuerpo en la superficie de una célula– y de este modo inducen efectos citotóxicos mediados por células dependientes de anticuerpo (CCDA). Además, la activación de los LCN hace que se produzcan citocinas, incluidas interferón γ (IFN- γ), factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos-macrófagos (M-CSF, GM-CSF), interleucina 3 (IL-3) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estas citocinas participan en la atracción y el funcionamiento de neutrófilos, además de ayudar a activar el sistema de monocitos/macrófagos. Los

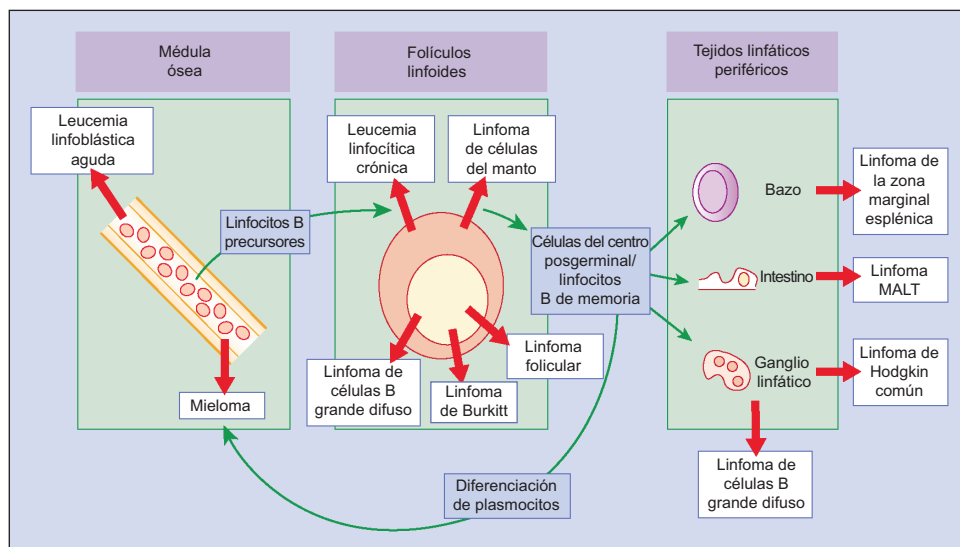


Figura 6-5. Los linfomas se originan de “componentes celulares normales” del sistema inmunitario. Las células del centro pregerminal pueden dar origen a leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma de células del manto. La mayoría de los otros linfomas surge de mutaciones en células derivadas del centro germinal o el centro posgerminal. *Fuente:* Cortesía del Profesor David Mason.

LCN pueden lisar células infectadas por virus y células tumorales.

Origen celular de los linfomas

La mayor parte de los linfomas se origina en linfocitos B; el linfoma de linfocitos T sólo representa alrededor de 10% de los casos. Los linfomas pueden producirse en

cualquiera de las etapas de maduración de los linfocitos T o B. Las células del linfoma tienen la morfología y el inmunofenotipo distintivos de las etapas normales de diferenciación, lo cual hace posible clasificarlas conforme a su célula de origen. En la figura 6-5 se muestra el modo en que los trastornos malignos de linfocitos B se relacionan con las etapas de maduración a medida que los linfocitos B avanzan por los ganglios linfáticos y otras estructuras linfáticas.

Linfomas: principios generales

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender el término “linfoma” y la diferencia entre el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin
- ✓ Entender la diferencia entre linfomas de grado alto y bajo
- ✓ Conocer los principios de estadificación y las técnicas diagnósticas usadas en el linfoma
- ✓ Obtener una idea amplia de los métodos de tratamiento

Los linfomas son trastornos malignos clonales que se derivan de células linfáticas, ya sea precursoras o linfocitos T o B maduros. Se dividen en dos categorías amplias: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. El linfoma de Hodgkin se diagnostica sobre bases histológicas por la presencia de células de Reed-Sternberg (figura 7-1) dentro del fondo celular apropiado (página 76).

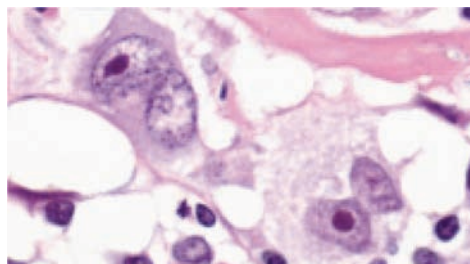


Figura 7-1. Dos células de Reed-Sternberg: su presencia define el linfoma de Hodgkin.

Linfomas y leucemias

A menudo existe confusión en cuanto a la diferencia entre leucemias y linfomas. Cuando se clasifican cánceres, el punto importante siempre es determinar la célula de origen. Es exactamente así como se definen los linfomas: todos proceden de linfocitos o sus precursoras. Sin embargo, el término leucemia no se restringe a alguna célula de origen: tan sólo implica la presencia de leucocitos anormales en la sangre. En consecuencia, algunos trastornos (p. ej., leucemia linfocítica crónica) pueden corresponder a ambos grupos. En vez de tratar de clasificar los cánceres hematológicos como leucemias o linfomas,

es más lógico y mucho más sencillo clasificarlos como de origen linfocítico o mielocítico. A manera de ejemplo, el linfoma de linfocitos pequeños y la leucemia linfocítica crónica tienen la misma célula de origen; su biología es idéntica y también su tratamiento. Clasificar una como leucemia y la otra como linfoma es una distinción sin importancia biológica; clasificar ambas por su célula de origen favorece la comprensión de la enfermedad subyacente en cada caso.

Linfomas

Etiología y epidemiología

Los linfomas son más comunes en varones y personas mayores. En todo el mundo se registran notables variaciones en incidencia étnica, histología y subtipos inmunitarios. En general, se desconoce la etiología de los linfomas, aunque determinados tipos se relacionan con agentes infecciosos específicos y estimulación antigénica crónica. El virus de Epstein-Barr (VEB) se encuentra en más de 90% de los casos de linfoma de Burkitt endémico, y el virus de la leucemia de linfocitos T humana 1 (VLTH-1) se relaciona con una forma muy agresiva de linfoma de linfocitos T observada en Japón y países del Caribe (leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, LLTA). Se sabe que algunos casos de linfoma gástrico se deben a infección por la bacteria *Helicobacter pylori*. Trastornos autoinmunitarios como artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto se vinculan con una mayor incidencia de linfoma.

Citogenética y consideraciones moleculares

Mediante análisis citogenético se han identificado varios defectos recurrentes específicos que se relacionan con determinados linfomas. La anomalía en la expresión de los genes que intervienen en la proliferación, diferenciación y apoptosis celulares se debe a estos defectos genéticos específicos.

En 75% de los linfomas de Burkitt, la transposición del gen *c-MYC* del cromosoma 8 a un sitio cercano al intensificador del locus del gen de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14 provoca la regulación ascendente y la expresión de la proteína

c-MYC y el resultado es la proliferación celular y la falla de la apoptosis (figura 7-2). El 25% restante de los linfomas de Burkitt implica transposición de *c-MYC* a la proximidad de los genes que codifican las cadenas ligeras κ y λ : t(2;8) y t(8;22). La identificación de estos defectos genéticos y moleculares no sólo arroja luz sobre los mecanismos patológicos, sino además proporciona valiosa información diagnóstica.

Tal subclasificación molecular hace posible identificar linfomas con desenlaces clínicos (y tratamientos) diferentes, y de este modo ayuda a definir medidas terapéuticas. También puede identificar blancos moleculares específicos para el tratamiento. El *perfil de expresión génica* (una tecnología capaz de determinar la expresión de miles de genes y que permite comparar la expresión génica de dos trastornos cancerosos mediante una *micromatriz*) ha contribuido a identificar subgrupos de linfomas dentro de las principales categorías (recuadro 7-1). En general, se considera que el linfoma macrotítico difuso de linfocitos B (LMDLB) es una colección heterogénea de linfomas, y en estudios de expresión génica que utilizan micromatrices se han identificado tres patrones bien definidos de expresión génica. Alrededor de la mitad de los pacientes con LMDLB tiene fenotipo de linfocitos B activados (LBA), mientras que la mayoría de los otros posee fenotipos que sugieren que los linfocitos provienen del centro germinal (tipo CG). Ahora se sabe que el tipo LBA tiene peor pronóstico que el tipo CG (véase la figura 7-3).

Los médicos dividen a menudo los trastornos linfáticos en los de grado bajo y los de grado alto (cuadro 7-1). Los linfomas de grado alto son aquellos que producen la muerte con rapidez si no se tratan, pero algunas veces pueden curarse con quimioterapia múltiple. Por lo general, los linfomas de grado bajo tienen baja tasa de proliferación y pueden controlarse con quimioterapia ligera, pero son incurables (figura 7-4).

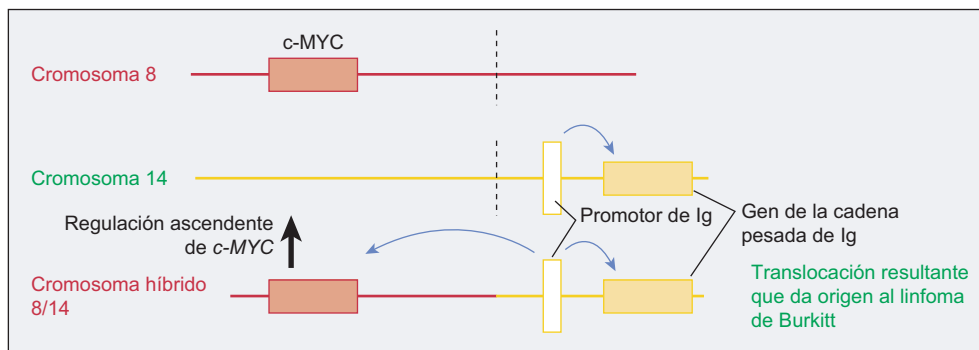


Figura 7-2. Regulación ascendente de *c-MYC* en el linfoma de Burkitt. Una transposición entre los cromosomas 14 y 8 yuxtapone el oncogén *c-MYC* con el promotor del gen para la cadena pesada de inmunoglobulina, con lo cual regula de forma ascendente el oncogén *c-MYC* e impulsa la célula en el ciclo. La transposición de un oncogén a la proximidad del promotor del gen para Ig es una característica común en los linfomas de linfocitos B.

Recuadro 7-1. Perfil de expresión génica

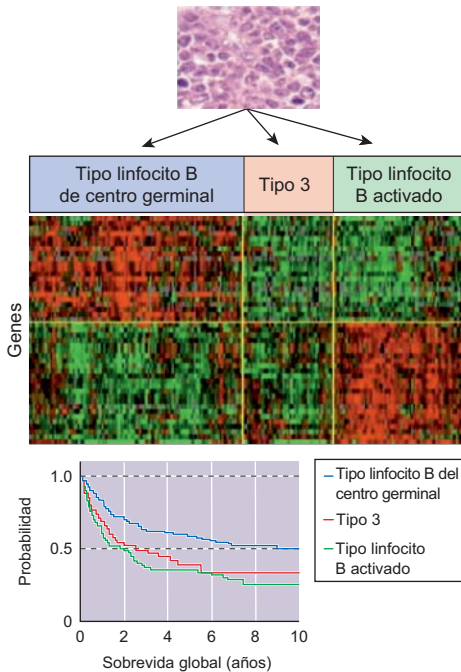
La división de la LMDLB en los tipos LBA y CG se realizó tras determinar el perfil de expresión génica mediante tecnología de micromatrices. Esta tecnología permite el análisis simultáneo de los grados de expresión de miles de genes en células o tejidos de interés.

El estudio de la expresión génica con tecnología de micromatrices de DNA se basa en la hibridación de RNA mensajero (mRNA) a una matriz de alta densidad de secuencias blanco inmovilizadas, cada una correspondiente a un gen específico. Los mRNA de muestra se marcan como una mezcla compleja, por lo regular mediante la incorporación de un nucleótido fluorescente. El fondo de muestras de mRNA marcadas se hibrida después a la matriz, donde cada mensajero se hibrida de manera cuantitativa a su secuencia complementaria. Después del lavado, la fluorescencia en cada punto de la matriz es una medida cuantitativa correspondiente al nivel de expresión del gen específico. El uso de dos muestras de mRNA marcadas de modo distinto permite realizar una comparación

cuantitativa de la expresión génica en ambas muestras (figura 7-3). En fechas más recientes, la tecnología de secuenciación de RNA se expandió, con la finalidad de investigar más los cambios en la expresión génica que ocurren en la enfermedad: en este método se usa tecnología de alto rendimiento de la siguiente generación para valorar el transcriptoma completo de una muestra, y se detectan cambios en la expresión en todo el genoma.

El perfil de expresión génica puede usarse para comparar la expresión génica en diferentes tipos celulares o histológicos, por ejemplo células cancerosas contra normales, y examinar cambios en la expresión génica en diferentes etapas del ciclo celular o durante el desarrollo. La identificación de nuevos genes y vías blanco debe permitir el desarrollo de fármacos anticancerosos de manera específica de molécula. Además, los perfiles de expresión harán posible clasificar los tumores en grupos más homogéneos y ayudarán a identificar grupos pronósticos y nuevas entidades tumorales de importancia clínica y biológica.

(a) Linfoma macrotítico difuso de linfocitos B



(b) Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B

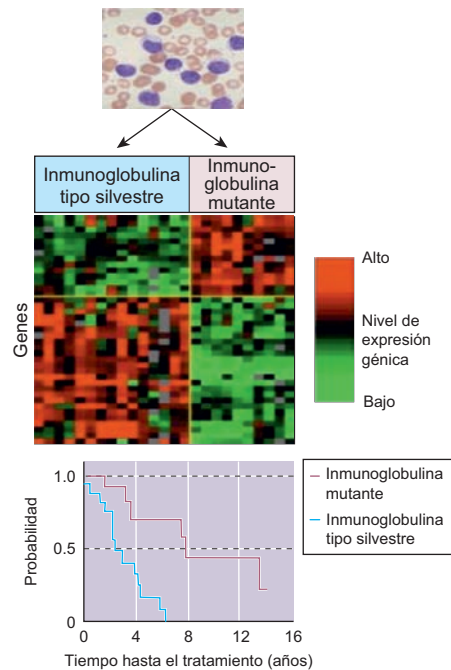


Figura 7-3. Micromatriz de cDNA que contiene 10 000 puntos que muestran expresión génica diferencial. *Notas:* rojo, alta expresión génica; verde, baja expresión génica.

Cuadro 7-1. Ejemplos de neoplasias linfáticas de grado alto y bajo

Macroglobulinemia de Waldenstrom	Grado bajo
Linfoma folicular	Grado bajo
Leucemia linfocítica crónica	Grado bajo
Linfoma de células del manto	Grado bajo
Linfoma macrocítico difuso de linfocitos B	Grado alto
Leucemia/linfoma linfoblásticos agudos	Grado alto
Linfoma de Burkitt	Grado alto

La división de los linfomas en grados alto o bajo es demasiado imprecisa para usarse como un método definitivo de clasificación de linfomas o dirigir el tratamiento. El linfoma de células del manto es un ejemplo de linfoma de grado bajo en términos de su baja tasa de proliferación y su incurabilidad, pero tiene el peor pronóstico de cualquier linfoma. Los linfomas de grado bajo pueden transformarse en tumores de grado alto que requieren tratamiento con quimioterapia combinada (figura 7-5).

Manifestaciones clínicas

Muchos linfomas se presentan como una masa y en tal caso el establecimiento del diagnóstico es casi siempre directo. Sin embargo, algunos casos presentan dificultades diagnósticas. Los linfomas son grandes simuladores de otras enfermedades. Se presentan con pérdida de peso, fiebre o sudoración y deben considerarse seriamente en un paciente con fiebre de origen desconocido. El prurito es otro síntoma que debe alertar sobre el diagnóstico de linfoma. Los linfomas pueden causar obstrucción del conducto colédoco (ganglio en el hilio hepático) o bloquear el flujo de salida renal.

Linfomas ganglionares y extraganglionares

Alrededor de 60% de los linfomas afecta los ganglios linfáticos; el 40% restante puede afectar casi cualquier órgano del cuerpo.

Diagnóstico por biopsia

El diagnóstico se basa en el aspecto histológico de un ganglio linfático crecido u otro tejido afectado en la citología de sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo regular con el respaldo de inmunofenotipificación y otras técnicas (véase más adelante).

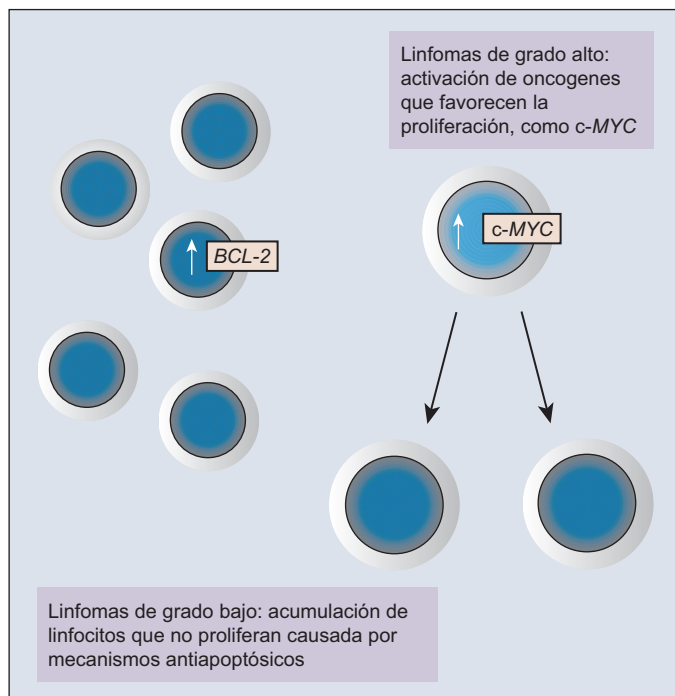


Figura 7-4. Representación esquemática que ilustra la diferencia molecular entre linfomas de grado "bajo" y "alto".

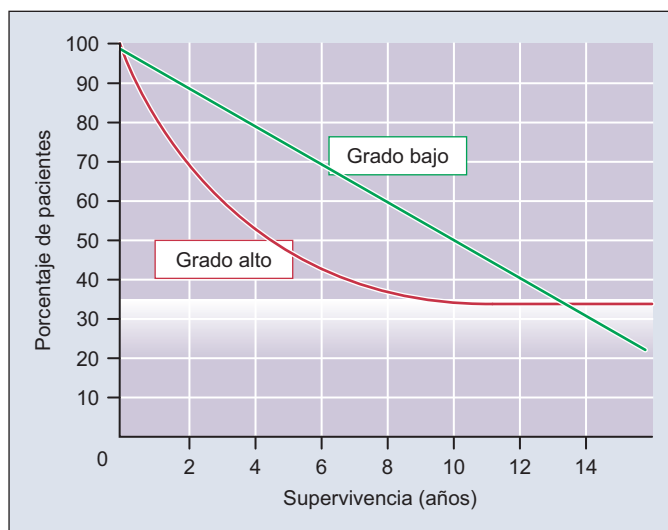


Figura 7-5. Representación esquemática que muestra el desenlace en caso de linfomas de grado bajo y alto.

Inmunofenotipificación

La identificación de proteínas específicas de tipo celular mediante anticuerpos marcados puede ser muy útil para el diagnóstico. El proceso de categorizar las moléculas antigénicas y los epítomos relacionados con los leucocitos humanos comenzó en la década de 1980. Después de una serie de consensos, en la actualidad existe una base acordada internacionalmente para la nomenclatura de las moléculas leucocíticas, el esquema CD.

Por ejemplo, los linfocitos B expresan una serie de diferentes proteínas que normalmente no expresan los linfocitos T y otras células hematopoyéticas. CD20 es una de tales moléculas, que se expresa de manera casi exclusiva en linfocitos B durante la etapa intermedia de su desarrollo. El anticuerpo anti-CD20 se une a células que expresen CD20, lo cual identifica la célula como un linfocito B. No se comprende del todo la función de CD20. Otros ejemplos de moléculas expresadas por linfocitos B que se identifican por unión a anticuerpo son CD19, CD22 y CD79. El uso de anticuerpos marcados contra células en suspensión o en cortes de parafina permite identificar antígenos expresados (véanse también la sección sobre citometría de flujo en el capítulo 5 y la figura 7-6).

Estadificación

Una vez que se determina el diagnóstico de linfoma por biopsia o examen de sangre, líquido pleural o quizá LCR, debe efectuarse la estadificación (cuadro 7-2). La piedra angular de este proceso es PET/TC

o TC (figura 7-7). La imagenología demuestra la magnitud de expansión de los ganglios linfáticos, si hay presencia o no de hepatomegalia y/o esplenomegalia o si hay afección a otros órganos. La **biopsia de médula ósea** es importante en el linfoma no Hodgkin debido a la elevada frecuencia de afección de la médula ósea en este trastorno. El linfoma de Hodgkin rara vez afecta la médula ósea y su principal modo de propagación es linfático más que hematógeno. Es importante medir la deshidrogenasa láctica (LDH) sérica porque se sabe que la presencia de una concentración elevada implica un pronóstico adverso en algunos tipos de linfoma. Deben medirse las inmunoglobulinas y buscarse proteínas monoclonales por inmunoelectroforesis.

Pronóstico

El pronóstico de linfoma no Hodgkin depende de la entidad clínica; esto es, de si se trata de un linfoma folicular, difuso de linfocitos B, de Burkitt, u otro. Sin embargo, para cualquiera de estos tipos de linfoma hay varios marcadores pronósticos independientes, que pueden conjuntarse para generar un índice pronóstico específico de enfermedad (cuadro 7-3 y figura 7-8).

Tratamiento y manejo

Se emplean varias modalidades distintas en el tratamiento del linfoma. Quimioterapia, radioterapia, tratamiento con anticuerpos y trasplante de médula ósea son algunas opciones, ya sea solas o combinadas. El linfoma de Hodgkin localizado y los linfomas de

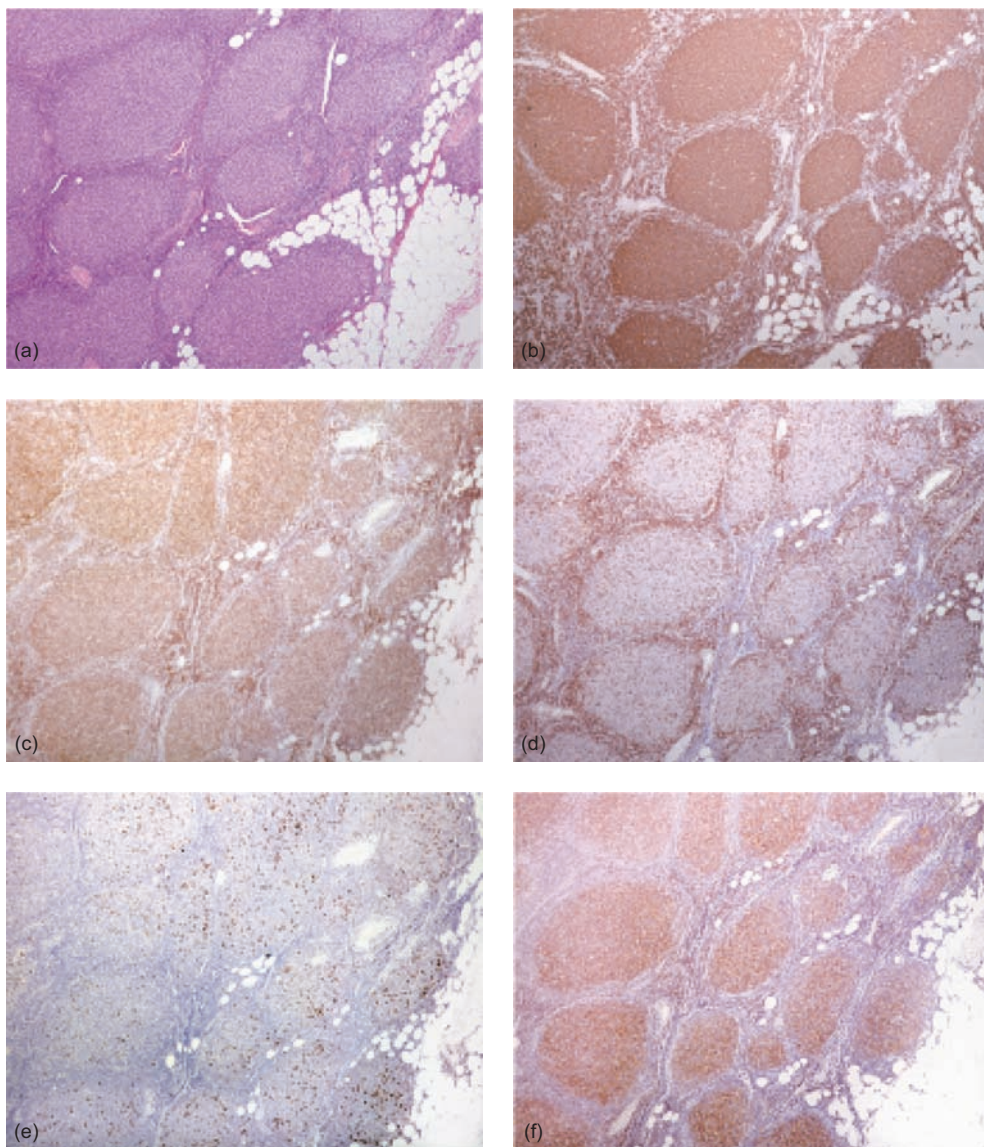
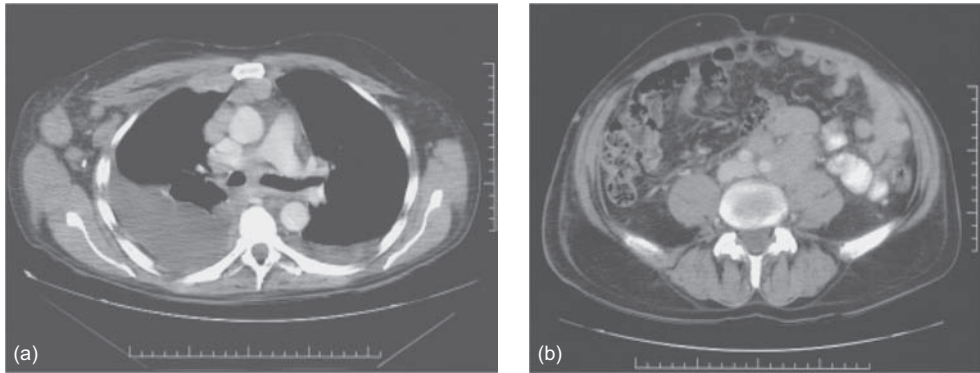


Figura 7-6. Inmunofenotipo típico del linfoma folicular (corte en parafina): (a) HyE, (b) CD20, (c) bcl-2, (d) CD3, (e) Ki67 y (f) CD10. Fuente: Cortesía del Profesor Kevin Gatter.

Cuadro 7-2. Estadificación de los linfomas

Etapa I	Afección de un solo grupo de ganglios linfáticos
Etapa II	Afección de dos o más grupos de ganglios linfáticos en un lado del diafragma
Etapa III	Afección de grupos de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma
Etapa IV	Afección de sitios extralinfáticos (p. ej., médula ósea o hígado)

Nota: los pacientes se encuentran en la etapa sintomática (A) si carecen de síntomas o en la (B) si presentan uno de los siguientes: diaforesis nocturna, fiebre o pérdida de peso (10% de pérdida en los últimos seis meses).



Cuadro 7-3. Índice pronóstico internacional: características que implican un peor pronóstico en pacientes con linfoma macrotítico difuso de linfocitos B

Presencia de enfermedad extraganglionar: la enfermedad fuera de sitios linfáticos supone un mal pronóstico

Enfermedad en etapa avanzada: peor pronóstico

LDH elevada: peor pronóstico

Estado de desempeño: los pacientes incapaces de atenderse a sí mismos o postrados en cama tienen peor pronóstico

Edad: la edad creciente se relaciona con mal pronóstico

baja malignidad pueden tratarse de manera muy eficaz con radioterapia. Los linfomas generalizados requieren quimioterapia, sola o con polifarmacia. En fechas recientes se desarrollaron para tratamiento varios anticuerpos distintos contra moléculas específicas de leucocitos. Uno de tales anticuerpos (rituximab) tiene a CD20 como objetivo y se ha descubierto que posee buena actividad en linfomas foliculares y de otros tipos que expresan dicha molécula (figura 7-9). Al parecer, el acoplamiento de esos anticuerpos a isótopos radiactivos mejora las tasas de respuesta (p. ej., anticuerpos anti-CD20 marcados con ^{90}Y). La reestadificación durante el tratamiento puede orientar sobre el número de sesiones de quimioterapia. Al final del tratamiento se realiza PET/TC para estadificación a fin de documentar la respuesta: remisión completa (RC), remisión parcial (RP), reducción $>50\%$ del tamaño de la masa, enfermedad estable (EE) o enfermedad progresiva (EP).

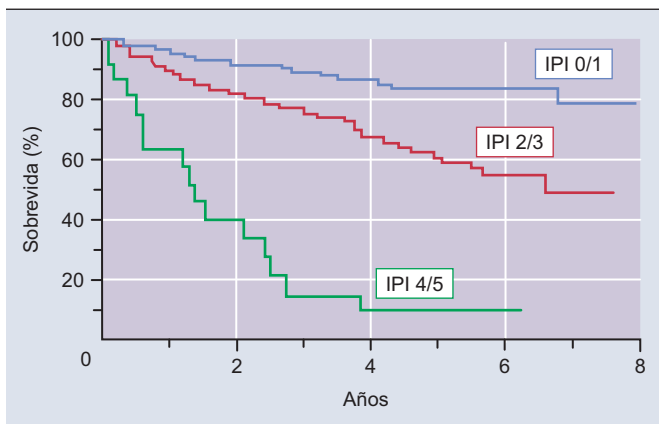


Figura 7-8. Sobrevida global de pacientes con linfoma folicular subdivididos por el puntaje IPI ($p < 0.001$) para diferencias entre las curvas.

Clasificación de los linfomas

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender la base de la clasificación de los linfomas
- ✓ Reconocer que los linfomas se dividen de forma inicial en los subtipos de Hodgkin y no Hodgkin
- ✓ Entender que la célula de origen es importante en la clasificación

Existe la idea de que la clasificación de los linfomas es compleja y difícil. La clasificación de 2001 de la OMS (cuadro 8-1) los divide en entidades específicas de acuerdo con características morfológicas, genéticas, moleculares, inmunofenotípicas y clínicas. La clasificación utiliza como base la célula de origen: linfocitos T, B o LCN. Los linfomas se dividen en los que derivan de células linfocíticas precursoras y los que derivan de células más maduras (cuadros 8-2 y 8-3; figuras 8-1 y 8-2). El linfoma de Hodgkin se define por la presencia de la célula de Reed-Sternberg y se divide en dos tipos, linfoma de Hodgkin común y linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos.

A diferencia de muchas de las clasificaciones previas, la clasificación de la OMS es útil para los médicos porque reconoce los linfomas como entidades bien definidas que podrían requerir tratamiento y programas de manejo específicos. Es probable que dentro de la clasificación actual se incorporen otras entidades aún no identificadas, que se descubrirán mediante una combinación

Cuadro 8-1. Clasificación de linfomas (OMS 2001)

Común

Esclerosante nodular	El tipo más común en pacientes jóvenes
De celularidad mixta	Segundo más común, puede tener peor pronóstico

Sin linfocitos

Rico en linfocitos

No común

Con predominio de linfocitos	Se comporta más como un linfoma no Hodgkin de grado bajo
------------------------------	--

de inmunofenotipificación, citogenética y análisis molecular. La capacidad de observar perfiles de expresión génica diferencial es útil en este sentido.

Cuadro 8-2. Linfomas de linfocitos B no Hodgkin*Neoplasias de células precursoras de linfocitos B*

Leucemia linfoblástica/linfoma de células precursoras de linfocitos B (LLA)	La LLA es el tipo más común de leucemia en niños. Es letal si no se trata; requiere quimioterapia con múltiples fármacos y tratamiento profiláctico del SNC para prevenir recaídas de este sistema
---	--

Neoplasias periféricas de linfocitos B

Leucemia linfocítica crónica/linfoma microlinfocítico de linfocitos B (LLC/LML)	La LLC es el tipo más común de leucemia en adultos mayores de 50 años. Se presenta con linfocitosis y avanza a linfadenopatía, hepatoesplenomegalia e insuficiencia de médula ósea. El tratamiento suele consistir en quimioterapia oral
---	--

Macroglobulinemia linfoplasmocítica/de Waldenstrom (MW)	Linfoma de baja malignidad que se presenta con afección de médula ósea, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Por lo regular tiene paraproteína IgM, que puede causar problemas de hiperviscosidad o coagulación (tipo MW)
---	---

Linfoma de células del manto (LCM)	El LCM se presenta con linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y afección de médula ósea y extraganglionar (en especial del aparato digestivo). Pronóstico muy adverso
------------------------------------	--

Linfoma folicular (LF)	Linfoma de baja malignidad que se presenta con linfadenopatía, afección de médula ósea y hepatoesplenomegalia. Tasa de transformación en linfoma macrocítico: 30%. El mejor resultado se obtiene con tratamiento a base de una combinación de quimioterapia más rituximab. En fecha reciente se demostró que el mantenimiento con rituximab es benéfico
------------------------	---

Linfoma de linfocitos B de la zona marginal (incluye linfomas MALT y linfoma esplénico)	Por lo general linfomas extraganglionares. El linfoma relacionado con mucosa (MALT, por sus siglas en inglés), el más común de todos, afecta al estómago. A menudo se relaciona con infección por <i>Helicobacter pylori</i> . Pueden ser generalizados
---	---

Leucemia de células pilosas (HCL, tricoleucemia)	Se presenta con pancitopenia, células pilosas circulantes y esplenomegalia. El tratamiento con quimioterapia produce remisiones sostenidas
--	--

Plasmocitoma/mieloma	Véase el capítulo 10
----------------------	----------------------

Linfoma macrocítico difuso de linfocitos B (LMDLB)	Linfoma agresivo y común. Muchas veces se presenta con pérdida de peso, fiebre, diaforesis y linfadenopatía. Buena tasa de respuesta a una combinación de rituximab y quimioterapia CHOP. Curable en >50% de los casos
--	--

Linfoma de Burkitt	Muy agresivo. Frecuente afección extraganglionar. Requiere quimioterapia secuencial con múltiples fármacos
--------------------	--

Cuadro 8-3. Linfomas de linfocitos T no Hodgkin*Neoplasias de células precursoras de linfocitos T*

Leucemia linfoblástica/linfoma de células precursoras de linfocitos T	LLA de linfocitos T; véase el cuadro clínico en LLA de linfocitos B, cuadro 8-2
---	---

Neoplasias de linfocitos T periféricos y LCN

Leucemia prolinfocítica de linfocitos T	Leucemia agresiva rara reacciona poco a la quimioterapia. Mejores tasas de respuesta al tratamiento con anticuerpos, p. ej., alemtuzumab
---	--

Leucemia macrolinfocítica granular (LMG)	Linfoma de células CD8+ de baja malignidad relacionado con neutropenia
--	--

Micosis fungoide (MF), síndrome de Sezary	Linfomas de células CD4+ que afectan la piel. La MF tiene a menudo baja malignidad en las primeras etapas
---	---

Linfomas de linfocitos T periféricos, inespecíficos	Enfermedad ganglionar generalizada relacionada con síntomas sistémicos; avanza a pesar de la quimioterapia
---	--

Linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico (LAIB)	Linfoma agresivo raro relacionado con fiebre, linfadenopatía, exantemas cutáneos y anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva. Pronóstico adverso
--	--

Linfoma de linfocitos T relacionado con enteropatía (LLTE)	Linfoma agresivo relacionado con enfermedad celiaca de inicio en el adulto
--	--

Linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto (L/LTA)	Linfoma relacionado con el VLTH-1 que tiene alta prevalencia en Japón, el Caribe y sureste de EU. Por lo general su evolución clínica es muy agresiva, a menudo complicada por hipercalcemia. Muchos pacientes sufren recaídas del SNC
---	--

Linfoma macrocítico anaplásico (LMA)	Ocurre en niños y adultos jóvenes. Agresivo, pero muchos pacientes permanecen bien con quimioterapia combinada
--------------------------------------	--

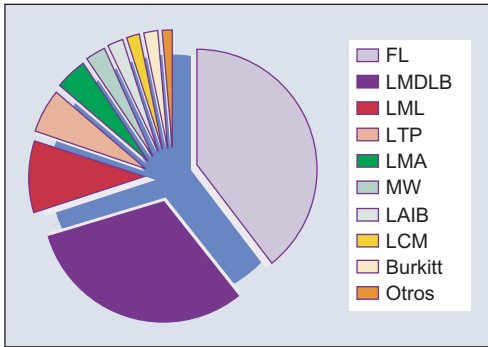


Figura 8-1. Gráfica que muestra la incidencia relativa de diferentes linfomas no Hodgkin. Véanse las abreviaturas en los cuadros 8-2 y 8-3.

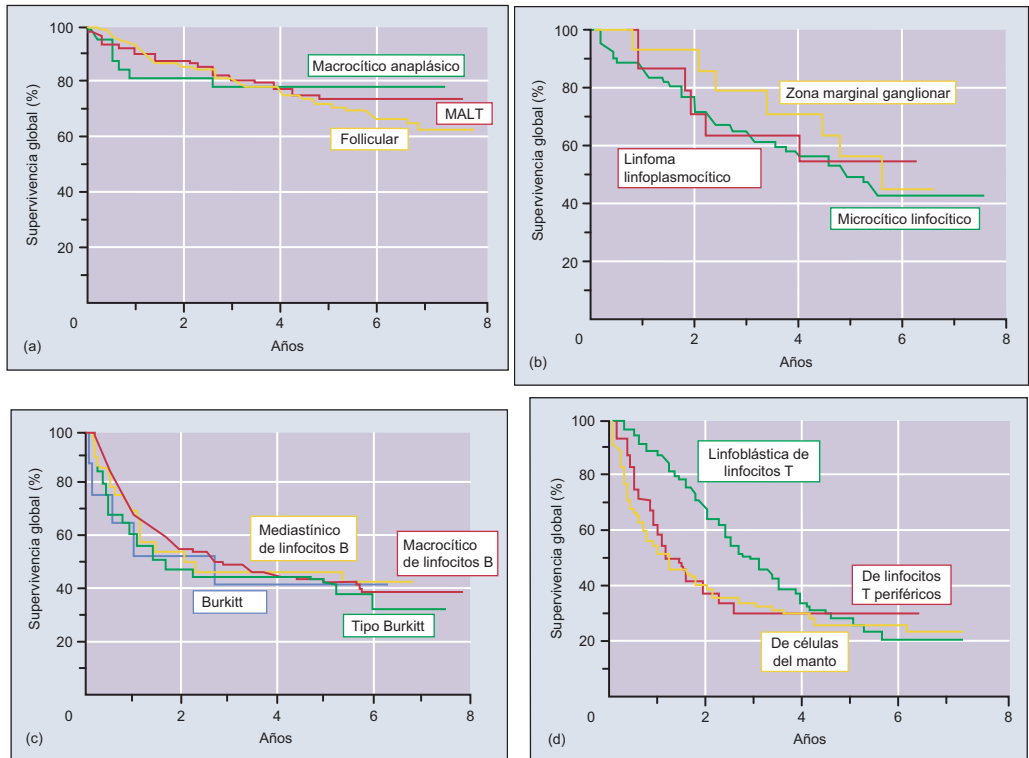


Figura 8-2. (a) Curvas de supervivencia para pacientes con diferentes tipos de linfoma. (a, b) Linfomas con pronóstico favorable. (c, d) Linfomas con pronóstico adverso (nótese que el linfoma de células del manto [LCM] tiene el peor pronóstico de todos).

Trastornos neoplásicos de células linfocíticas

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender cambios patológicos, presentación clínica, investigación y principios terapéuticos del linfoma de Hodgkin
- ✓ Entender cambios patológicos, manifestaciones clínicas y principios básicos del tratamiento de los linfomas no Hodgkin más comunes, incluidos leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma macrotítico difuso de linfocitos B (LMDLB) y linfoma folicular (LF)

Linfoma de Hodgkin

La primera descripción de este trastorno se acredita al Dr. Thomas Hodgkin del *Guy's Hospital*, después de su reseña en 1832 de glándulas linfáticas afectadas en casos *post mortem*.

El linfoma de Hodgkin es uno de los más comunes en países occidentales y se caracteriza por la presencia de una baja cantidad de células tumorales, llamadas células de Hodgkin/Reed-Sternberg. Las células de Reed-Sternberg son binucleadas o multinucleadas y cada núcleo contiene un nucleolo prominente. Otras células de Hodgkin son mononucleadas. Los datos histológicos en un ganglio linfático afectado por linfoma de Hodgkin son células tumorales dispersas mezcladas con linfocitos reactivos, plasmocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y una cantidad variable de fibrosis. Bajo el término "linfoma de Hodgkin" se reconocen dos entidades diferentes en términos clínicos y biológicos: linfoma de Hodgkin común, del cual existen cuatro tipos histológicos (cuadro 9-1), y linfoma de Hodgkin no común, que incluye la entidad llamada linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos (LHPL). La esclerosis nodular es el subtipo histológico más frecuente y se reconoce por bandas de fibrosis que rodean a nódulos de tejido linfático, los cuales contienen cantidades variables de células de Hodgkin (figura

9-1). El linfoma de Hodgkin de celularidad mixta se caracteriza por la presencia de una mezcla heterogénea de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, plasmocitos, células epiteliales y células de Hodgkin. En general, cuantos más linfocitos haya, menor es la cantidad de células de Hodgkin y mejor el pronóstico. El linfoma de Hodgkin con escasos linfocitos es una forma rara y se caracteriza por baja cantidad de linfocitos, ausencia de bandas fibrosas y presencia de numerosas células de Hodgkin/Reed-Sternberg, algunas veces anaplásicas. La LHPL tiene evolución crónica con recaídas y a menudo se comporta más como un linfoma no Hodgkin folicular (véase más adelante).

Mientras que la naturaleza linfocítica B de las células tumorales (denominadas células "en rosetas de maíz" o células linfocíticas e histiocíticas) del LHPL se ha aceptado de forma amplia, el origen celular de las células de Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin común ha suscitado controversia por muchos años. Esto se debe al hecho de que, si bien las células de Reed-Sternberg expresan el marcador relacionado con linfocitos CD30, no se tiñen de manera consistente con marcadores para linfocitos B o T. Sin embargo, mediante técnicas moleculares con células de Reed-Sternberg individuales microdisecadas de cortes de tejidos se ha demostrado que estas células portan reordenamientos génicos de inmunoglobulina clonal, lo cual demuestra que las células de Reed-Sternberg proceden de linfocitos B.

Cuadro 9-1. Clasificación de Rye del aspecto histológico de los ganglios linfáticos en el linfoma de Hodgkin común

Subgrupo	Características	Casos (%)	Supervivencia a cinco años (%)
Rico en linfocitos	El infiltrado consiste en gran medida en linfocitos pequeños. Sólo hay unos pocos eosinófilos, células de Reed-Sternberg y células de Hodgkin mononucleares	15	70
Esclerosante nodular	El ganglio está dividido por bandas anchas de tejido conectivo en nódulos que contienen una mezcla de células de Reed-Sternberg, células de Hodgkin mononucleares, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos	40	60
Celularidad mixta	No hay bandas anchas de tejido conectivo. El ganglio está infiltrado de manera difusa con la misma mezcla de tipos celulares que antes. Las células de Reed-Sternberg se ven con facilidad. Son comunes fibrosis y necrosis focal	30	30
Con pocos linfocitos	Abundan las células mononucleares de Hodgkin y las células de Reed-Sternberg. Se observan relativamente pocos linfocitos y puede haber fibrosis difusa	15	20

Incidencia y etiología

En tanto que la incidencia del linfoma no Hodgkin se incrementó en los decenios de 1980 y 1990, la del linfoma de Hodgkin ha permanecido estable en casi 3 por cada 100 000 personas y es mayor en varones que en mujeres. El linfoma de Hodgkin aumenta su incidencia con la edad y alcanza un máximo en la tercera década y a continuación experimenta

una declinación. Con anterioridad se pensaba que había un segundo máximo después, pero ello no se ha verificado en estudios recientes. El tipo llamado esclerosis nodular tiende a presentarse en adultos jóvenes.

Se desconoce la etiología del linfoma de Hodgkin. El evidente agrupamiento geográfico de casos que se ha notificado sugiere un origen infeccioso y se han realizado esfuerzos por identificar posibles factores. Sin embargo, al parecer tal agrupamiento pudo suceder sólo por azar. Desde hace mucho, el virus de Epstein-Barr (VEB) es un elemento probable, ya que grupos etarios similares se afectan tanto por el linfoma de Hodgkin como por la mononucleosis infecciosa. En realidad, cierta evidencia señala que el VEB interviene en la etiología del linfoma de Hodgkin, sustentada por el descubrimiento de DNA clonal de VEB en 30 a 40% de los casos.

Características clínicas

Las características clínicas son similares a las observadas en el linfoma no Hodgkin. Crecimiento de ganglios linfáticos es la presentación más frecuente y afecta a cuello y mediastino (figura 9-2). La propagación ocurre en mayor medida a lo largo de los vasos linfáticos, razón por la cual los ganglios linfáticos afectados tienden a ser contiguos. Pueden presentarse diáforesis, fiebre, pérdida de peso y prurito. Se piensa que el dolor inducido por alcohol en los ganglios linfáticos afectados es virtualmente diagnóstico. No raras veces el linfoma de Hodgkin en pacientes jóvenes aparece con tos, dolor torácico o disnea como resultado de enfermedad intratorácica extensa. El diagnóstico

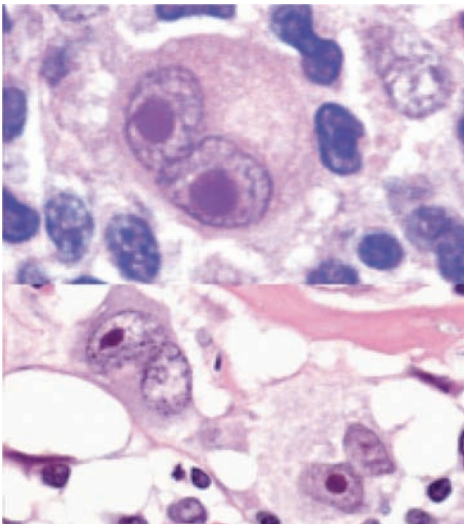


Figura 9-1. Micrografía que muestra células de Reed-Sternberg en un paciente con linfoma de Hodgkin.



Figura 9-2. Linfadenopatía cervical masiva en un niño pequeño con linfoma de Hodgkin.

se establece por biopsia de ganglio linfático. El sistema de estadificación mediante TC es el mismo empleado para el linfoma no Hodgkin (cuadro 9-2), con la excepción de que muy raras veces se afecta la médula ósea. Se requieren biometría hemática completa, tasa de sedimentación eritrocítica (TSE), pruebas de funcionamiento hepático, pruebas

básicas de funcionamiento renal y óseo y análisis de deshidrogenasa láctica (LDH), que pueden proporcionar información diagnóstica.

Pronóstico

Se han hecho varios intentos de formular un pronóstico en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin. El pronóstico es más adverso para varones, ancianos, pacientes con enfermedad avanzada y sujetos con baja concentración sérica de albúmina, anemia y leucocitosis. La comprensión de los factores pronósticos permite administrar un tratamiento más intensivo a pacientes en quienes se anticipa un peor desenlace, mientras que en los individuos con pronóstico favorable pueden evitarse toxicosis y efectos adversos posteriores innecesarios.

Tratamiento

El objetivo terapéutico del linfoma de Hodgkin es la curación, al tiempo que se reducen al mínimo las complicaciones. La enfermedad incipiente (etapas IA a IIA) puede tratarse de modo eficaz con un curso corto de quimioterapia junto con radioterapia localizada. Los pacientes que recaen pueden rescatarse a menudo mediante quimioterapia combinada o en dosis elevadas y rescate con células madre.

En la enfermedad avanzada (etapas IIB a IV) se recurre a seis a ocho tratamientos con quimioterapia combinada; la radioterapia se reserva para tratar masas residuales o después de completar la quimioterapia de zonas antes afectadas por enfermedad voluminosa. El tratamiento moderno se basa en varias consideraciones, en especial la necesidad de alcanzar una gran tasa de curación, reducir al mínimo la toxicidad del tratamiento y preservar la fecundidad. La tasa elevada de "curación" en el linfoma de Hodgkin se consigue al precio de producir una mayor mortalidad por segunda neoplasia y otros efectos tóxicos. Es probable que el uso de agentes alquilantes y radioterapia contribuya a este exceso de riesgo. El incremento de la mortalidad por causas "no Hodgkin" se ilustra en la figura 9-3. Después de 15 años del diagnóstico, la mortalidad por causas distintas del linfoma de Hodgkin es mayor que por el linfoma mismo, aunque esta tendencia puede cambiar a medida que los pacientes se tratan con regímenes quimioterapéuticos modernos ideados para reducir los efectos tóxicos de largo plazo. Se piensa que la irradiación de tejido mamario peripuberal coloca a los pacientes en un riesgo particularmente alto de cáncer mamario.

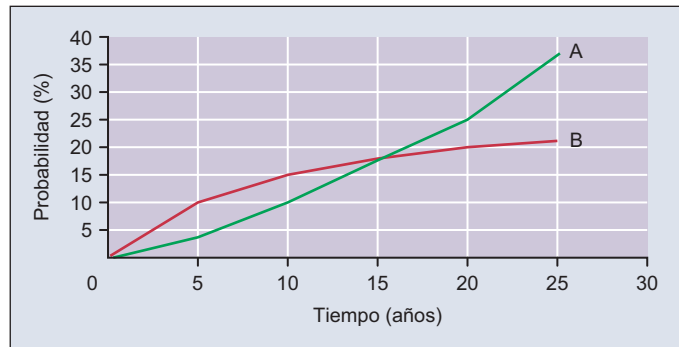
Si bien el linfoma de Hodgkin incipiente puede curarse con radioterapia, no fue sino hasta la introducción de los regímenes cíclicos de quimioterapia con cuatro fármacos, como el MOPP a finales de la década de 1960, cuando pudo curarse la enfermedad

Cuadro 9-2. Características básicas del sistema de estadificación de Ann Arbor

Etapas	Características
I	Afectación de una zona de ganglios linfáticos
II	Afectación de dos o más zonas de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma
III	Afectación de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma, con o sin compromiso del bazo
IV	Afectación de uno o más sitios extraganglionares (p. ej., hígado, bazo, médula ósea, pulmón)

Notas: A, sin síntomas sistémicos; B, con síntomas sistémicos (diaforesis nocturna, fiebre, pérdida de peso).

Figura 9-3. Riesgo actuarial de muerte por linfoma de Hodgkin (B) u otras causas (A) en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin.



en etapa avanzada. Aunque la combinación MOPP (*mustina* [agente alquilante], *vincristina* [Oncovin®], *prednisolona* y *procarbazona*) es muy eficaz al menos en la mitad de los casos, se ha observado que se relaciona con leucemia secundaria (mielodisplasia y leucemia mieloblástica aguda) y gran incidencia de esterilidad. Para el tratamiento inicial se prefieren los regímenes que contienen doxorubicina (Adriamycin®; p. ej., ABVD: doxorubicina [Adriamycin®], *bleomicina*, *vinblastina* y *dacarbazina*) debido a la baja incidencia de leucemia secundaria y al hecho de que la mayoría de los pacientes, tanto varones como mujeres, conserva la fecundidad. Se ha demostrado que ABVD es igual de eficaz que los regímenes de tipo MOPP. La combinación ABVD es mielosupresora y dos de cuatro fármacos de este régimen se vinculan con efectos secundarios graves: el consumo de bleomicina puede causar efectos tóxicos pulmonares significativos y la exposición a dosis elevadas de antraciclinas provoca miocardiopatía. Estos dos últimos problemas pueden evitarse mediante vigilancia estrecha y suspensión del fármaco causante.

Los sujetos que no reaccionan al tratamiento inicial o que recaen pueden considerarse para la administración de dosis altas y rescate con células madre de sangre periférica. Alrededor de 40% de estos individuos reacciona bien a este método (véase capítulo 12).

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (*PET*, *positron emission tomography*) puede usarse para determinar si hay enfermedad residual en masas remanentes después de concluir el tratamiento. La captación de una molécula de glucosa fluorada radiactiva en tumores activos hace posible determinar si se requiere tratamiento adicional, por ejemplo radioterapia. Evidencia reciente sugiere que la negatividad de la PET después de tratamiento supone mucho mejor pronóstico respecto de la positividad.

Linfomas no Hodgkin

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Patología

Las neoplasias linfoblásticas de células precursoras del tipo de linfocitos B o T se presentan a menudo como una leucemia con blastos circulantes (leucemia linfoblástica aguda, LLA); sin embargo, también pueden aparecer en la forma de una masa mediastínica con pocos blastos circulantes (los linfomas linfoblásticos). En la forma leucémica, la médula ósea se halla muy infiltrada con blastos, que también se encuentran en la sangre periférica (figura 9-4).

El trastorno resulta de la proliferación clonal de células desde las etapas más tempranas de la maduración linfocítica (p. ej., blastos B o T). Los blastos de la leucemia de linfocitos B tienen un fenotipo definido por la presencia de CD19, CD79a, CD10, CD34 y desoxinucleotidilo terminal transferasa (TdT). Los marcadores de linfocitos T, como CD7 y CD3, determinan que las células se originan como linfocitos T.

Citogenética

El análisis citogenético proporciona información pronóstica relevante. Los regímenes de tratamiento se basan cada vez más en la estratificación de riesgos y por tanto la citogenética es una parte importante de las investigaciones en el momento de la presentación. La hiperdiploidia (mayor cantidad de cromosomas que en el estado diploide) tiene por lo general un buen pronóstico, mientras que determinadas variantes estructurales, como la presencia de un cromosoma Filadelfia t(9;22), se encuentran en alrededor de 5% de los niños con LLA y esto representa muy mal pronóstico. Otros datos de mal pronóstico son reordenamientos del gen *MLL* (leucemia/linfoma de linaje mixto) e hipodiploidia.

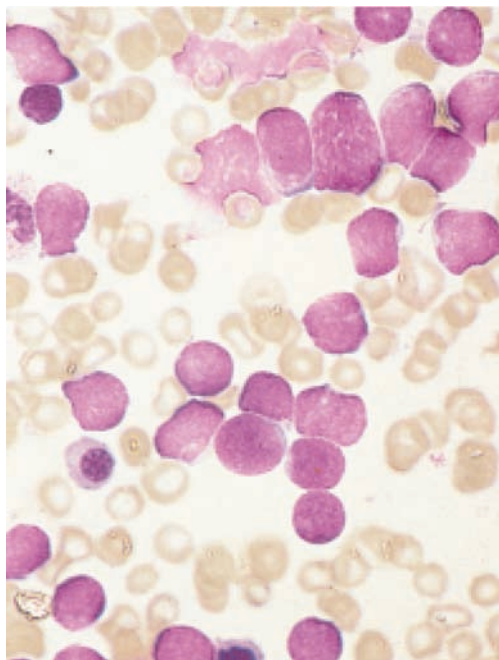


Figura 9-4. Frotis de médula ósea de un paciente con LLA. Los blastos son de tamaño pequeño o medio y tienen escaso citoplasma. Los núcleos poseen cromatina fina pero densamente empacada y de aspecto homogéneo, y los nucleolos son pequeños.

Datos clínicos y de laboratorio

La LLC es el cáncer más común de la niñez, pero puede presentarse a cualquier edad. En niños, la incidencia máxima se registra entre los dos y cuatro años de edad. Las manifestaciones clínicas se enumeran en el recuadro 9-1, al igual que los datos de laboratorio. La mayor parte de las manifestaciones clínicas puede explicarse en términos de insuficiencia de médula ósea por infiltración.

Tratamiento

El tratamiento de la leucemia aguda de la niñez ha mejorado en grado notable, debido en gran medida a los resultados de ensayos clínicos realizados en los últimos 20 a 30 años. Se emplea la estratificación de riesgos basada en factores pronósticos, como enfermedad residual mínima, para determinar los protocolos bajo los cuales se trata a los niños y adultos con LLA; no obstante, a continuación se delinea el esquema general. El tratamiento consiste en quimioterapia, administrada en cuatro fases:

Recuadro 9-1.

Características clínicas del LLA

Síntomas y base patológica

- Debilidad, cansancio, malestar general, lasitud
- Propensión a las equimosis y sangrado por trombocitopenia
- Otitis media, faringitis, neumonía o fiebre por infección bacteriana a consecuencia de neutropenia profunda
- Dolor óseo
- Crecimiento de ganglios linfáticos
- Cefalea y vómito por afección del SNC, que ocasiona elevación de la presión intracraneal

Datos físicos

- Palidez
- Hemorragias petequiales, púrpura y propensión a la equimosis
- Linfadenopatía
- Hepatoesplenomegalia
- Sensibilidad ósea
- Fiebre

Características de laboratorio del LLA

- Anemia
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- El frotis puede revelar blastos circulantes
- Médula ósea por lo regular muy infiltrada de blastos (>20%)

1. **Inducción:** el objetivo de la quimioterapia de inducción es limpiar la médula ósea de blastos leucémicos y sustituirlos por células hematopoyéticas normales.
2. **Consolidación:** el tratamiento de consolidación reduce aún más la carga de células leucémicas y utiliza una combinación de tratamiento moderadamente intensivo después de restablecer la hematopoyesis con quimioterapia de inducción.
3. **Profilaxis del SNC:** siempre se administra una fase de tratamiento profiláctico para prevenir la afectación del sistema nervioso central. Esto puede lograrse al administrar grandes dosis de fármacos de quimioterapia como metotrexato, que cruza la barrera hematoencefálica, o mediante la administración directa de fármacos en el líquido cefalorraquídeo (intratecal), o bien con radioterapia de haz externo.
4. **Tratamiento de continuación:** la fase de tratamiento final es la de continuación o mantenimiento. Se administra quimioterapia oral continua e intravenosa intermitente por dos a tres años.

Pronóstico

Varios factores pronósticos determinan el desenlace en la LLA. Los resultados son más adversos en niños que en niñas, y el recuento leucocítico elevado a la presentación y la edad mayor de 10 años también implican mal pronóstico. La LLA de bajo riesgo de la niñez es curable en un alto porcentaje de casos. Los pacientes que recaen o que corresponden a las categorías de mayor riesgo deben considerarse para trasplante alogénico de médula ósea (capítulo 12). Los adultos con LLA no tienen tan buen pronóstico y casi siempre reciben trasplante alogénico de médula ósea en la primera remisión.

Linfoma linfoblástico

Representa el equivalente linfomatoso de la LLA (esto es, es reducida la afectación de sangre periférica o médula ósea). Tiene características muy similares a la LLA pero varias manifestaciones clínicas distintivas: es más frecuente en varones adolescentes y a menudo se presenta con una masa mediastínica. Los pacientes deben tener menos de 20% de blastos en la médula ósea, o de lo contrario su trastorno se clasifica como LLA. El linfoma linfoblástico se trata con los mismos protocolos que la LLA.

Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno neoplásico caracterizado por la acumulación de linfocitos maduros pequeños en sangre (figura 9-5), médula ósea y tejidos linfáticos. Es la leucemia más común en Occidente y tiende a afectar casi de manera exclusiva a adultos mayores de 50 años. El trastorno

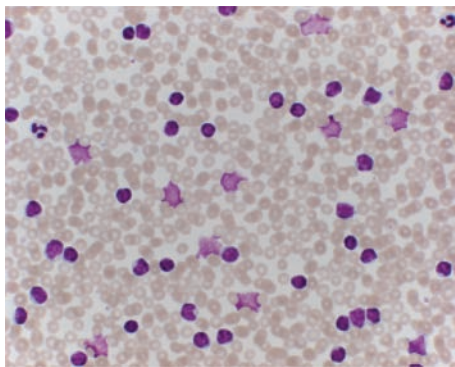


Figura 9-5. Frotis de sangre periférica de un paciente con LLC de linfocitos B. Nótese la presencia de mayores cantidades de linfocitos pequeños y algunas células aplastadas.

es mucho menos común en China, Japón y el sureste asiático. Las células que dan origen a la enfermedad expresan los marcadores de linfocitos B CD19 y CD20. También expresan CD23 y son negativas para CD10, pero expresan el marcador de linfocitos T CD5 y, en forma débil, IgM de superficie. Los estudios de citogenética suministran alguna información diagnóstica; por ejemplo, las deleciones que afectan el cromosoma 17 (deleciones de p53) indican un pronóstico muy adverso. Las características clínicas y de laboratorio de la LLC se resumen en el recuadro 9-2.

Pueden ocurrir fenómenos autoinmunitarios en pacientes con LLC. Las manifestaciones más comunes son anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (PTAI). En raras ocasiones, los pacientes desarrollan aplasia eritrocítica pura o neutropenia. También es posible el edema angioneurótico adquirido como resultado

Recuadro 9-2.

Características clínicas del LLC

Síntomas y base patológica

- Mayoría de los pacientes >60 años de edad
- Muchos pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico
- Los pacientes pueden acudir al médico con síntomas atribuibles a anemia: cansancio y fatiga
- Equimosis y sangrado por trombocitopenia
- Sinusitis, neumonía bacteriana a causa de hipogammaglobulinemia
- Diaforesis nocturna, fiebre y pérdida de peso son raras pero posibles

Datos físicos

- Linfadenopatía
- Hepatoesplenomegalia

Características de laboratorio del LLC

- Linfocitosis monoclonal $>5 \times 10^9/L$
- En las etapas más avanzadas de la enfermedad puede haber anemia y trombocitopenia
- La prueba de antiglobulina directa (de Coombs) puede ser positiva
- El aspirado de médula ósea y la biopsia con trépano demuestran la magnitud de la infiltración de la médula ósea
- Es común observar hipogammaglobulinemia; una pequeña proporción de los pacientes tiene una banda monoclonal en la inmunolectroforesis
- La inmunofenotipificación de los linfocitos cancerosos revela la expresión de CD5, CD19, CD20, CD23, CD79a e IgM de superficie (débil positividad); CD10 es negativa

de anticuerpos autoinmunitarios contra el inhibidor de C1 esterasa. Al parecer, los linfocitos B malignos no producen los anticuerpos, sino más bien las poblaciones “transeúntes” de linfocitos B normales.

El LLC tiene evolución natural predecible. La mayoría de los pacientes posee sólo una linfocitosis al principio de su enfermedad y avanza a linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y por último insuficiencia de médula ósea. Es la presencia o ausencia de estas características lo que determina el pronóstico. En alrededor de 3% de los casos de LLC es posible la transformación a un linfoma macrocítico. La transformación de Richter, llamada así en honor de Maurice Richter, quien describió por primera vez esta entidad en 1928, tiene un mal pronóstico.

Hipogammaglobulinemia

Los pacientes con LLC desarrollan casi siempre hipogammaglobulinemia adjunta. Pueden observarse reducciones simultáneas de las concentraciones séricas de IgM, IgG e IgA, y predisponen a infecciones, en particular de vías respiratorias, por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. El tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina humana mezclada puede reducir la frecuencia de infecciones de vías respiratorias en estos pacientes.

Linfoma microlinfocítico de linfocitos B

El linfoma microlinfocítico (LML) es el equivalente linfomatoso de la LLC sin células anormales en la sangre periférica, y tiene las mismas características biológicas y clínicas. La enfermedad se caracteriza por afectación de ganglios linfáticos e infiltración de médula ósea.

Tratamiento de LLC/LML

Los enfermos con LLC/LML que son asintomáticos no requieren casi nunca tratamiento; basta con la simple vigilancia en clínica. Entre las indicaciones para instituir tratamiento figuran síntomas sistémicos, como diaforesis, fiebre, pérdida de peso o citopenias, por ejemplo anemia. Muchos pacientes frágiles (por lo regular ancianos) con enfermedad progresiva pueden tratarse de manera segura con un régimen simple de clorambucilo oral o, en fechas más recientes, bendamustina. Para pacientes más jóvenes y en buen estado físico el tratamiento de elección es fludarabina combinada con ciclofosfamida-rituximab (Flu/Ci-R). Este tratamiento combinado induce muy altas tasas de respuesta (80%), con un tiempo promedio hasta la progresión de tres años. Los sujetos con delecciones del cromosoma 17p son resistentes a la quimioterapia y tienen mal pronóstico. Es mejor

tratarlos con una combinación de esteroides más alemtuzumab. Éste es un anticuerpo que ataca a CD52, un antígeno expresado en los linfocitos B y T; se ha demostrado que tiene actividad contra la LLC, pero al parecer es en particular valioso en casos con delección de p53 en el cromosoma 17p. La mediana de supervivencia en todos los pacientes con LLC de linfocitos B es de 10 a 12 años. Algunas veces se intenta un tratamiento más intensivo que incluye trasplante de médula ósea en pacientes jóvenes que tienen enfermedad con mal pronóstico.

Linfoma linfoplasmocítico/ macroglobulinemia de Waldenström

Esta enfermedad se comporta como un trastorno de grado bajo. Al igual que la LLC, se observa en pacientes de 50 a 60 años. Las células malignas son linfocitos B maduros capaces de secretar IgM. Por lo regular está afectada la médula ósea, al igual que hígado y bazo. También es común la linfadenopatía. En este trastorno pueden ser predominantes manifestaciones clínicas consistentes con altas concentraciones de IgM monoclonal; entonces se conoce como macroglobulinemia de Waldenström.

Las elevadas concentraciones de IgM y la hiperviscosidad acompañante causan cefalea, trastornos visuales (la oftalmoscopia revela en ocasiones dilatación venosa, papiledema y hemorragia retiniana) y alteración de la conciencia. También puede haber sangrado o trombosis.

La paraproteína IgM tiene propiedades físicas inusuales, como inducir aglutinación de eritrocitos (crioaglutininas) o precipitación a bajas temperaturas (crioglobulina).

Muchas veces, los pacientes tienen anemia y experimentan síntomas de cansancio y fatiga. Con frecuencia ésta es desproporcionada para la concentración de hemoglobina. Son posibles síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna, en particular si el linfoma sufre transformación de grado alto.

Los datos de laboratorio se resumen en el cuadro 9-3.

Cuadro 9-3. Datos de laboratorio en la macroglobulinemia de Waldenström

Anemia
Leucopenia
Trombocitopenia
Posible linfocitosis
Proteína monoclonal IgM
Infiltración de la médula ósea con células linfáticas

Tratamiento

Una combinación de un agente alquilante como ciclofosfamida y prednisolona, junto con el anticuerpo monoclonal rituximab, constituye un tratamiento de primera línea preferido. Los pacientes que no reaccionan o que más tarde experimentan avance de la enfermedad pueden tratarse con un régimen que contenga fludarabina o la combinación de quimioterapia más drástica R-CHOP. La combinación de quimioterapia, como CHOP, puede tener utilidad, en particular en caso de transformación de grado alto, que ocurre en un pequeño porcentaje de los casos. El síndrome de hiperviscosidad requiere plasmaféresis de urgencia.

El inmunofenotipo es CD20+ve, CD19+ve, CD5–ve, slg+ve y CD10–ve.

Linfoma folicular (LF)

El linfoma folicular es relativamente fácil de identificar para el patólogo debido a su patrón de crecimiento folicular (véase figura 7-6). Este trastorno tipifica los llamados linfomas de grado bajo, al ser de baja malignidad en su evolución clínica pero permanecer incurable. El linfoma folicular se relaciona con la transposición entre los cromosomas 14 y 18, t(14;18), que ocasiona la regulación ascendente de la proteína antiapoptótica BCL-2. Es posible que los linfocitos B positivos para BCL-2 con t(14;18) se originen en linfocitos B incipientes, que luego pasan al centro germinal del folículo de los ganglios linfáticos, donde adquieren mutaciones adicionales y producen LF. La presencia de la transposición t(14;18) no basta para causar linfoma folicular por sí sola. En un porcentaje de los casos, mutaciones adicionales hacen que el linfoma se transforme en un tipo LMDLB, la llamada transformación de grado alto.

La LF es uno de los tipos más comunes de linfoma. La mayoría de los pacientes acude al médico con linfadenopatía generalizada, infiltración de la médula ósea y hepatoesplenomegalia. En ocasiones este linfoma se presenta de manera extraganglionar; el tubo digestivo y la piel se encuentran entre los sitios de afectación más inusuales.

La evolución clínica alterna entre periodos estables en que los pacientes permanecen en buen estado y periodos de enfermedad progresiva que requiere tratamiento. La transformación de grado alto en la cual se genera un linfoma macrocelular (véase más adelante) ocurre en 30% de los pacientes y conlleva un pronóstico adverso.

No hay pruebas de que el tratamiento temprano o intensivo del linfoma folicular a la presentación mejore el pronóstico. Sin embargo, se requiere tratamiento en personas con síntomas sistémicos, insuficiencia de órganos críticos o enfermedad voluminosa. En estudios controlados aleatorizados se ha demostrado una

ventaja en términos de supervivencia de la adición del anticuerpo anti-CD20 rituximab (R) a los regímenes quimioterapéuticos de primera línea que se usan con regularidad, como el de ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (CVP). Los pacientes que recaen después de quimioterapia de primera línea pueden tratarse a menudo de manera eficaz con esquemas como R-CHOP o que contengan fludarabina. Además, existen pruebas de que el mantenimiento con rituximab (administrado cada dos o tres meses en un lapso de dos años) beneficia a los pacientes que han tenido respuesta al menos parcial a tratamientos de primera o segunda líneas en la forma de un aumento aproximado del doble en el tiempo hasta el avance. Los pacientes que reaccionan bien al tratamiento de segunda línea y que por lo demás tienen buen estado físico pueden considerarse para medidas más intensivas, quizá incluso curativas, como tratamiento con dosis altas y rescate con células madre o aloinjerto con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). Los pacientes frágiles (casi siempre ancianos) pueden tratarse con el agente alquilante oral clorambucilo, solo o con rituximab.

Con frecuencia, los linfomas de grado bajo son en extremo radiosensibles y la radioterapia puede ser útil para tratar enfermedad localizada o voluminosa. Un método alterno implica la conjugación de un radioisótopo emisor de partículas β con un anticuerpo anti-CD20. Esto permite el suministro de radiación directa al sitio afectado. Se ha demostrado que esta medida es eficaz en individuos con linfoma folicular, y puede incorporarse en esquemas terapéuticos futuros. Además, otros radioisótopos, incluidos emisores de rayos γ , se han vinculado con anticuerpos anti-CD20 con el mismo objetivo.

El pronóstico del linfoma folicular es variable y tiene algún valor entre 2 y 20 años. La mediana de supervivencia es de 10 a 12 años a partir del diagnóstico.

El inmunofenotipo es CD19+ve, CD20+ve, CD10+ve, BCL-2+ve y BCL-6+ve.

Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto es un linfoma de grado bajo agresivo. Esta entidad es más común en varones y por lo general se presenta en personas mayores con mediana de edad de 60 años. En apariencia, las células malignas provienen de células de la zona del manto del folículo del ganglio linfático (figura 9-6a). Las células del linfoma son de tamaño pequeño a intermedio y, al igual que en el LLC, expresan CD5. En contraste con el LLC, el linfoma de células del manto no expresa CD23 y existe una anomalía citogenética característica que se encuentra en casi todos los casos. Una transposición entre el cromosoma 11 y el 14, t(11;14) causa la regulación ascendente de la proteína ciclina D1, que tiene una participación clave en la regulación del ciclo celular (figura 9-6b).

El trastorno se presenta con linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y afectación de

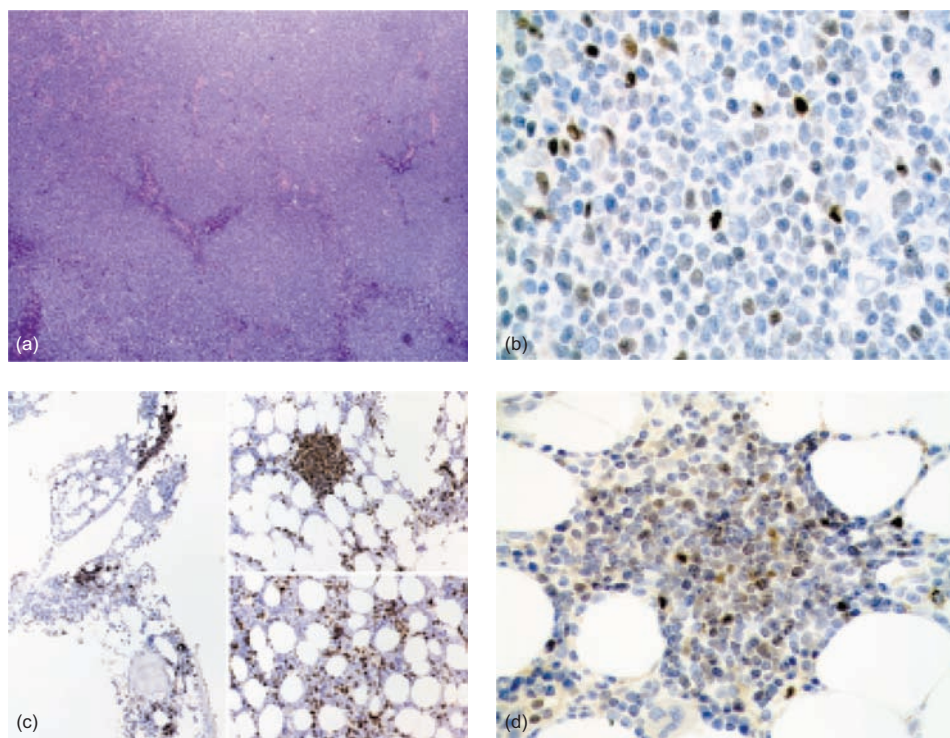


Figura 9-6. (a) Aspecto histológico inespecífico de la biopsia de un paciente con linfoma de células del manto; (b) tinción con anticuerpo contra ciclina D1, que se sobreexpresa en el linfoma de células del manto; (c) enfermedad mínima después de tratamiento, identificada por tinción con ciclina D1; y (d) vista a gran aumento.

la médula ósea, y muchas veces pueden reconocerse linfocitos anormales en la sangre periférica. En algunas series se ha informado una incidencia muy alta de afección gastrointestinal (80%). Son raros los síntomas sistémicos; la mayoría de los pacientes se siente razonablemente bien en el momento de la presentación. La enfermedad tiene evolución agresiva, con supervivencia media de dos a cuatro años. No es curable y, aunque a menudo se administra quimioterapia intensiva, no hay un tratamiento en verdad eficaz. En el caso de pacientes jóvenes en buen estado físico con enfermedad agresiva y que han reaccionado a la quimioterapia, debe considerarse el uso de grandes dosis o aloinjerto con AIR.

El inmunofenotipo es CD19+ve, CD20+ve, CD5+ve, CD23+ve, IgM+ve y ciclina D1+ve.

Leucemia de células pilosas

Este trastorno raro, también llamado tricoleucemia, afecta con frecuencia a varones maduros. Por lo general se presenta con pancitopenia y esplenomegalia. Las más de las veces se observan células pilosas características en el examen de un

frotis de sangre periférica (figura 9-7). El trastorno se diagnostica por microscopia sanguínea y examen de médula ósea. Inmunofenotipificación y citoquímica ayudan a definir la enfermedad.

La tricoleucemia tiene baja malignidad y reacciona bien al tratamiento con un solo fármaco, como 2-clorodesoxiadenosina (cladribina) o pentostatina. Esplenectomía e interferón α también son medidas terapéuticas eficaces.

El inmunofenotipo es CD20+ve, CD5–ve, sIg+ve, CD25+ve y CD11c+ve.

Linfoma macrocítico difuso de linfocitos B

El linfoma macrocítico difuso de linfocitos B (LMDLB) es el linfoma de grado alto más común. Tipifica un linfoma agresivo pero potencialmente curable y representa alrededor de un tercio de todos los linfomas. Desde el punto de vista histológico, el trastorno se caracteriza por la presencia de láminas de células grandes originadas en linfocitos B. Es probable que la enfermedad incluya varios tipos de linfomas y,

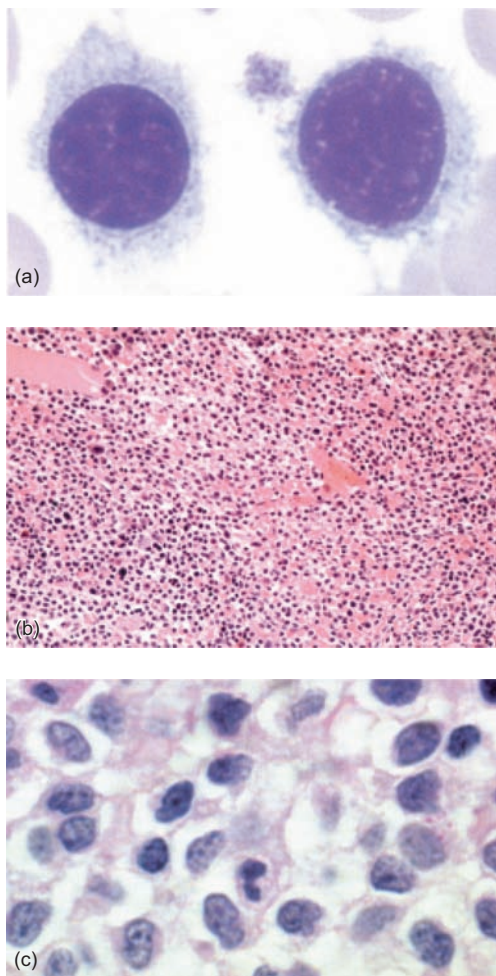


Figura 9-7. (a) Micrografía que revela células pilosas (tricoleucocitos) en sangre periférica; (b) vista con bajo aumento de una muestra de biopsia con trépano, que revela infiltración y hemorragia; y (c) vista a gran aumento de la muestra de biopsia con trépano. Los tricoleucocitos tienen núcleo en forma de frijol y abundante citoplasma de aspecto vacío (se observa como un halo alrededor del núcleo).

en este sentido, se trata de una categoría “diversa” para aquellos linfomas que no corresponden de manera obvia a otras categorías. Se han identificado al menos dos tipos distintos (LBA y CG, véase capítulo 8) de LMDLB con base en el perfil de expresión génica.

El trastorno se presenta en todas las edades, pero es más frecuente en ancianos. Los pacientes acuden al médico con diaforesis nocturna, fiebre, pérdida de peso y linfadenopatía o linfoma extraganglionar que afecta sitios como tubo digestivo, testículos, encéfalo o hueso. El tratamiento consiste en quimioterapia

combinada, que puede inducir la remisión en casi 80% de los casos, y hasta 60% de los pacientes alcanza una remisión sostenida más allá de tres años. La combinación CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina [hidroxi daunorrubicina], vincristina [Oncovin®] y prednisona) ha sido el estándar contra el cual se comparan otros tratamientos. Se administra cada tres semanas para un total de seis u ocho sesiones en consulta externa. La adición del anticuerpo anti-CD20 rituximab a la quimioterapia CHOP ha mejorado las tasas de supervivencia, de tal modo que la combinación de rituximab y CHOP (R-CHOP) se ha convertido en la norma de atención para sujetos con LMDLB. Este dato reviste particular importancia para aquellos pacientes con enfermedad de bajo riesgo (figura 9-8).

En los individuos que recaen puede administrarse quimioterapia en dosis altas y rescate con células madre de sangre periférica (capítulo 12). Los pacientes con enfermedad sensible a la quimioterapia se benefician de este método. La radioterapia se administra a menudo en sitios de enfermedad voluminosa o masas residuales después de completar la quimioterapia.

El inmunofenotipo es CD20+ve, CD79+ve, CD5–ve, CD23–ve, CD10–ve y sIgM+ve. El inmunofenotipo también refleja casi siempre la célula de origen, por ejemplo tipo CG o LBA.

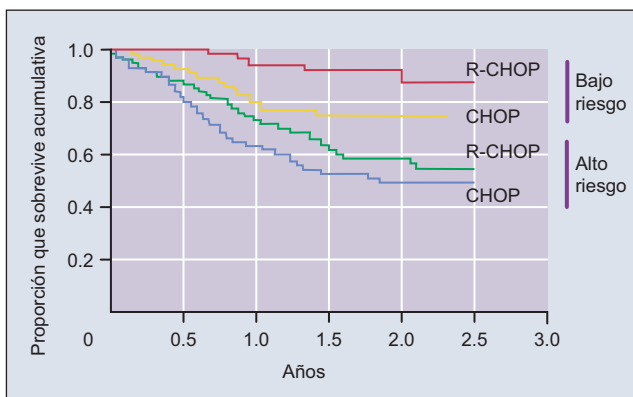
Linfoma de Burkitt (LB)

El linfoma de Burkitt se presenta en tres formas principales: endémica, esporádica y un tipo relacionado con estados de inmunodeficiencia. La forma endémica afecta en mayor medida a niños del este de África, se presenta con un tumor de mandíbula o hueso facial y casi siempre es positivo para el virus de Epstein-Barr (VEB). Es probable que la infección de paludismo tenga una participación importante en la patogenia de esta forma de LB, tal vez por estimulación antigénica crónica. El LB esporádico ocurre en Occidente, sólo algunas veces es positivo para el VEB y tiende a presentarse con enfermedad extraganglionar, más a menudo una masa abdominal, pero otros sitios afectados con frecuencia son mamas, gónadas, SNC y médula ósea. El LB también ocurre en pacientes positivos para el VIH.

La característica unificadora de los tres tipos de linfoma de Burkitt es activación del oncogén *MYC*, como se describe en el capítulo 8. Todos los casos tienen una transposición del gen *MYC* del cromosoma 8 a uno de los genes para inmunoglobulina en los cromosomas 14, 22 o 2 - t(8;14), t(2;8) y t(8;22). La transposición coloca el gen *MYC* bajo el control del intensificador de inmunoglobulina.

La patología es característica, con infiltración difusa por células pequeñas a medianas de linfoma de linfocitos B, una tasa muy alta de proliferación de ~100% y una tasa elevada de apoptosis, lo que tiene como resultado el aspecto característico de “cielo estrellado”.

Figura 9-8. Supervivencia de los pacientes con LMDLB después de tratamiento con CHOP sola y CHOP más rituximab (R-CHOP). Nótese que la diferencia en supervivencia es más pronunciada para pacientes con enfermedad de bajo riesgo.



El tratamiento del linfoma de Burkitt es en general una historia de éxito. El tratamiento con regímenes estándares de quimioterapia, como CHOP, tiene mal pronóstico, pero desde la introducción de la quimioterapia secuencial con múltiples agentes el pronóstico ha mejorado en grado considerable. Los pacientes con enfermedad en etapa limitada tienen tasas de curación >90%, mientras que sujetos con enfermedad más avanzada también pueden curarse con este enfoque. En todos los casos se requiere tratamiento profiláctico del SNC. Asimismo, se ha observado que la adición de rituximab mejora el pronóstico.

El inmunofenotipo del linfoma de Burkitt es del tipo de centro germinal, CD19+ve, CD20+ve, BCL2+ve y CD10+ve.

Linfomas de tejido linfático relacionado con mucosa

Los denominados linfomas de tejido linfático relacionado con mucosa (MALT, por sus siglas en inglés) o maltolinfomas son casi siempre extraganglionares, como su nombre sugiere. Este tipo de linfoma pertenece al grupo de linfomas de la zona marginal, ya que al parecer las células cancerosas derivan de la zona marginal del folículo linfático. El tipo más frecuente es el maltolinfoma gástrico. Los pacientes acuden al médico con largos antecedentes de indigestión y en la biopsia gástrica se descubre que tienen maltolinfoma. Algunos casos se relacionan con la presencia de *Helicobacter pylori*. La erradicación de esta bacteria mediante antibioticoterapia combinada erradica a menudo también al linfoma. En los casos en que no es exitoso el tratamiento con antibióticos, la quimioterapia oral en dosis bajas o la radioterapia del campo afectado controlan la afección. Es posible la transformación de grado alto y se la trata del modo habitual con quimioterapia de combinación. Otros sitios comunes afectados con este linfoma son tiroides, glándulas salivales, pulmones y bazo.

El inmunofenotipo es CD20+ve, CD79+ve, CD5+ve, CD23+ve, CD10+ve y slgM+ve.

Linfoma relacionado con SIDA

El linfoma es una enfermedad definitoria del SIDA. Los pacientes infectados por el VIH tienen riesgo sustancialmente mayor de sufrir linfoma en comparación con la población general. El tratamiento antirretroviral ha reducido la incidencia de linfoma no Hodgkin relacionado con sida.

El linfoma del SIDA es casi siempre una neoplasia de linfocitos B, las más de las veces del tipo de Burkitt o macrocítico difuso de linfocitos B. Se ha identificado una tendencia a comprometer sitios extraganglionares, como tubo digestivo o encéfalo. El linfoma primario del SNC es un dato muy raro en personas no infectadas por VIH, y en tal caso siempre debe sospecharse esta infección. El linfoma vinculado con sida es un trastorno muy agresivo y el pronóstico es en general adverso. Se ha informado que la institución de tratamiento antirretroviral y quimioterapia combinada mejora el pronóstico.

Micosis fungoide y síndrome de Sezary

Estos trastornos son linfomas cutáneos de linfocitos T. La micosis fungoide es un trastorno de baja malignidad caracterizado por placas o nódulos que afectan la piel. Puede controlarse con PUVA y a menudo remite y recidiva por muchos años. Con el tiempo puede tornarse sistémico y cuando esto ocurre el pronóstico es ominoso. El síndrome de Sezary se caracteriza por eritrodermia generalizada y células linfáticas circulantes anormales con núcleo cerebriforme (células de Sezary) en la sangre periférica.

Mieloma y otras paraproteinemias

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender el significado del término “paraproteína” y conocer las diversas situaciones clínicas en las cuales puede encontrarse una paraproteína
- ✓ Obtener un conocimiento moderadamente detallado de la afección, características clínicas y diagnóstico del mieloma y comprender los principios del tratamiento de este trastorno

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es una enfermedad secundaria a la transformación maligna de un linfocito B terminalmente diferenciado (plasmocito). Las células en diferenciación de la clona cancerosa tienen la morfología de plasmocitos o linfocitos plasmocitoides, poseen genes de inmunoglobulina reordenados clonalmente (véanse páginas 60 a 62) y secretan casi siempre una inmunoglobulina monoclonal IgG o IgA, una cadena ligera monoclonal, o ambas cosas. Tales proteínas monoclonales se denominan paraproteínas y consisten en moléculas con estructura idéntica y por tanto producen una banda monoclonal bien delimitada (banda M) en la electroforesis. El principal sitio de proliferación de los plasmocitos malignos es la médula ósea (figura 10-1). La activación de osteoclastos por moléculas secretadas de células del estroma, y las células del mieloma mismas, causa destrucción ósea que provoca múltiples lesiones osteolíticas bien definidas, cambios radiológicos parecidos a los de la osteoporosis generalizada, e hipercalcemia. La infiltración de la médula ósea también produce deterioro de la hematopoyesis. Algunos pacientes con paraproteínas IgA (que tienden a dimerizarse) y algunos pacientes con altas concentraciones de paraproteínas IgG3 tienen viscosidad plasmática muy elevada y pueden sufrir síndrome de hiperviscosidad. Las cadenas ligeras se filtran a través de los glomérulos y se observan en la orina; pueden dañar los túbulos renales. En 10% de los pacientes, la paraproteína anormalmente plegada se convierte en depósitos de amiloide en diversos tejidos. Las concentraciones de inmunoglobulina normal disminuyen, y en la enfermedad avanzada

se experimenta un decremento de los linfocitos T circulantes. A menudo se desarrollan depósitos tumorales extramedulares.

Manifestaciones clínicas

La incidencia estandarizada por edad del mieloma es casi de 40 por millón de personas al año. Con el envejecimiento de la población, cada año se diagnostican alrededor de 4 500 casos nuevos. La mayoría de los enfermos tiene entre 50 y 80 años. En todos los casos hay una fase asintomática prolongada que puede durar algunos años, la llamada gammapatía monoclonal de implicaciones indeterminadas (MGUS, por sus siglas en inglés). A medida que la enfermedad avanza y la médula ósea se infiltra de plasmocitos neoplásicos secretores de inmunoglobulina monoclonal, pueden observarse varios cambios secundarios.

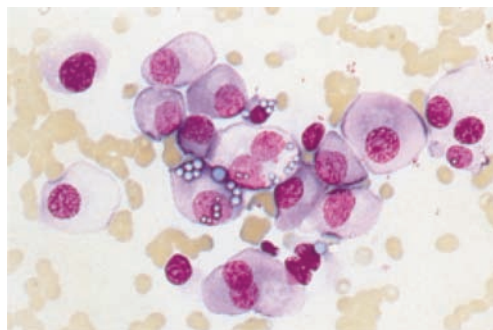


Figura 10-1. Frotis de médula ósea de un paciente con mieloma múltiple (tinción de May-Grünwald-Giemsa [MGG]).

Destrucción ósea

El síntoma de presentación más frecuente es dolor óseo, las más de las veces en la columna lumbar. Son comunes las fracturas patológicas y con frecuencia afectan las vértebras torácicas inferiores y lumbares superiores y las costillas (figura 10-2). Las fracturas vertebrales por compresión pueden dañar la médula espinal o las raíces raquídeas y causar síntomas neurológicos. Es posible que se formen tumores grandes en relación con cualquier hueso y que produzcan síntomas de compresión.

Insuficiencia renal

Puede reconocerse insuficiencia renal a la presentación o desarrollarse durante la evolución de la enfermedad. La insuficiencia renal crónica es resultado casi siempre

de la obstrucción de túbulos renales crónicos por cilindros proteináceos, lo que ocasiona atrofia tubular y fibrosis intersticial (riñón de mieloma). La disfunción renal también puede resultar de efectos tóxicos de cadenas ligeras en las células tubulares, depósito de cadenas ligeras en los glomérulos, y amiloidosis. La insuficiencia renal aguda puede precipitarse por deshidratación o uso de analgésicos, o ser efecto de hipercalcemia o hiperuricemia.

Insuficiencia de la médula ósea

Son posibles anemia, neutropenia y trombocitopenia. La anemia suele ser normocítica o macrocítica. El sangrado de mucosas es un síntoma común y se debe a interferencia en la polimerización de fibrina y el funcionamiento de las plaquetas. Los recuentos plaquetarios pueden ser bajos en casos avanzados.

Infecciones bacterianas

Las infecciones de vías respiratorias son comunes en pacientes con mieloma. La ausencia de anticuerpos normales (hipogammaglobulinemia adquirida) tiene como resultado infecciones por microorganismos encapsulados, por lo regular *Pneumococcus* y *Haemophilus*. En consecuencia, neumonía y sinusitis son presentaciones frecuentes.

Hipercalcemia

La hipercalcemia causa síntomas como anorexia, vómito, letargo, estupor o coma. Los pacientes pueden presentarse en un estado más agudo con poliuria y polidipsia.

Amiloidosis

Neuropatía periférica, macroglosia, cardiomegalia, diarrea y síndrome de túnel del carpo sugieren amiloidosis. La neuropatía periférica también puede deberse a infiltración de nervios por plasmocitos o a un efecto tóxico directo de la paraproteína.

Síndrome de hiperviscosidad

Se caracteriza por alteraciones neurológicas (mareo, somnolencia y coma), insuficiencia cardíaca y manifestaciones hemorrágicas (figura 10-3). Es más probable que el mieloma por IgA cause hiperviscosidad, ya que la IgA tiende a formar dímeros.

Datos de laboratorio

Es común una anemia normocrómica, normocítica o macrocítica. Cuando la enfermedad se encuentra en una



Figura 10-2. RMN de la columna vertebral que revela compresión raquídea por mieloma.

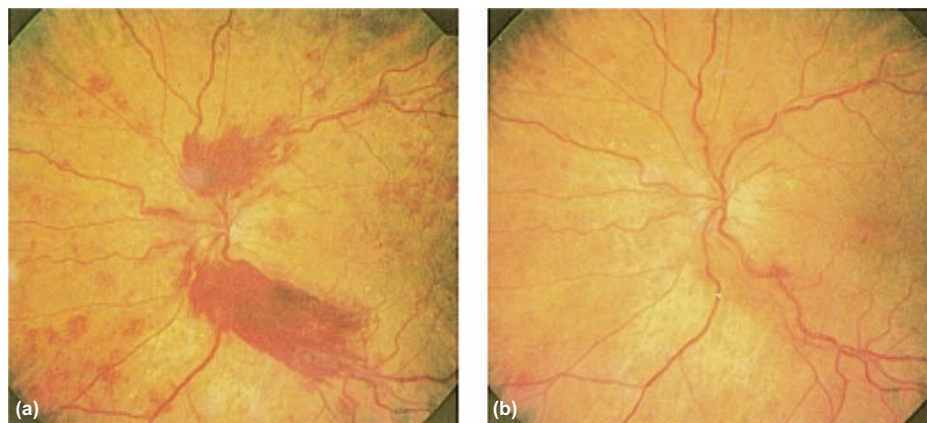


Figura 10-3. Fondo del ojo en el síndrome de hiperviscosidad; se observan hemorragias retinianas (a) y papiledema (b).

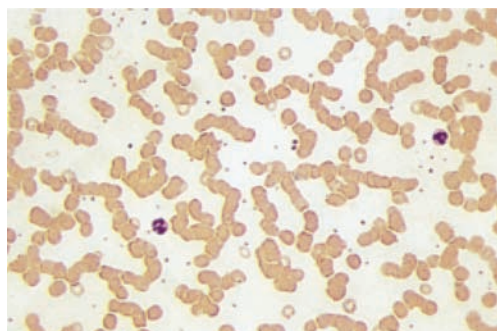


Figura 10-4. Frotis de sangre periférica de un paciente con mieloma múltiple; se observa considerable formación de "pilas de monedas" de eritrocitos (tinción de MGG).

etapa avanzada, también pueden verse trombocitopenia y neutropenia. El frotis de sangre periférica revela algunas veces un cuadro leucoeritroblástico (que refleja infiltración medular) y, en algunos sujetos, plasmocitos; es posible que los eritrocitos muestren una mayor tendencia a formar "pilas de monedas" (figura 10-4) y que la paraproteína provoque una mayor tinción basofílica en el fondo entre los eritrocitos. La velocidad de sedimentación globular (VSG) a menudo está elevada, con frecuencia a más de 100 mm/h. El ácido úrico sérico está aumentado en casi la mitad de los casos (y puede contribuir al daño renal).

Por lo general, los aspirados de médula ósea contienen una proporción muy elevada de plasmocitos (figuras 10-1 y 10-5a). Algunos aspirados sólo revelan un ligero aumento de plasmocitos (5 a 10% de células medulares nucleadas, contra 0.1 a 2% en la médula ósea normal), y otras no presentan aumento. Esto último se debe a la naturaleza multifocal del infiltrado de células plasmáticas.

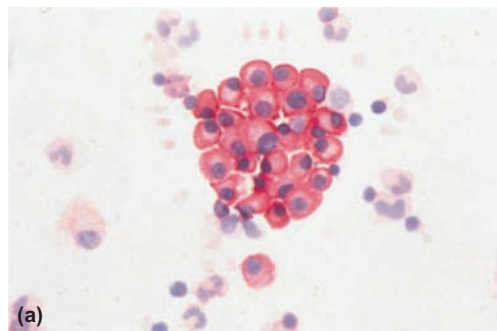


Figura 10-5. (a) Frotis de médula ósea que muestra células de mieloma al reaccionar con anticuerpo contra cadenas λ ; la reacción se demostró con un método de fosfatasa inmunoalcalina. Las células no reaccionaron con anticuerpo contra cadenas κ , por lo que eran de origen monoclonal. El suero contenía una paraproteína λ de IgD. (b) Radiografía del cráneo de un paciente con mieloma múltiple; se reconocen múltiples lesiones osteolíticas bien definidas sin esclerosis en el margen.

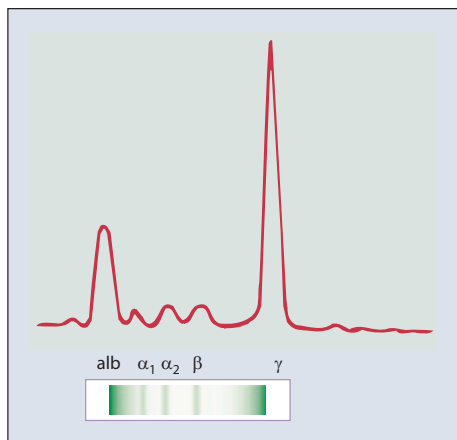


Figura 10-6. Ilustración de la electroforesis del suero que demuestra una banda monoclonal y reducción de inmunoglobulinas normales. *Fuente:* Cortesía del Profesor Hoffbrand.

La electroforesis del suero muestra la IgA monoclonal como una banda bien delimitada (banda M; figura 10-6), y la naturaleza de la paraproteína puede determinarse por inmunofijación. Es posible detectar cadenas ligeras (también llamadas proteínas de Bence-Jones) en el suero y la orina mediante la prueba sensible llamada “ensayo para cadenas ligeras libres”. En 50% de los pacientes con mieloma, la paraproteína es IgG, en 25% es IgA, en 20% es sólo cadena ligera, y en 1 a 2% es IgD o IgE. Los mielomas que producen IgM son en extremo raros. Más de la mitad de los pacientes con un mieloma secretor de IgG o IgA tienen cadenas ligeras monoclonales en la orina; en dos tercios de estos sujetos, la cadena ligera es κ y en el resto es λ . En 1 a 2% de los individuos con mieloma no es posible detectar una paraproteína en suero u orina concentrada (mieloma no secretor).

Las concentraciones séricas de microglobulina β_2 (la cadena ligera de las glucoproteínas HLA clase 1) se correlacionan con la masa tumoral y, junto con la albúmina sérica, constituyen un marcador pronóstico muy importante (véase más adelante).

Diagnóstico

Se basa a menudo en el descubrimiento de cuando menos dos de las tres características siguientes:

1. Una Ig monoclonal en el suero o cadenas ligeras monoclonales en la orina, o ambas cosas.
2. Una mayor proporción de plasmocitos (muchas veces con características atípicas) en aspirados de médula ósea.
3. Lesiones osteolíticas bien delimitadas en estudios de rayos X (figura 10-5b).

El diagnóstico diferencial debe establecerse respecto de una paraproteinemia benigna (página 91).

Tratamiento

El tratamiento debe reservarse para pacientes en quienes hay datos de daño orgánico, por ejemplo infiltración de médula ósea, lesiones óseas líticas o de otro tipo, o disfunción renal. Algunos pacientes satisfacen los criterios diagnósticos de mieloma, pero tienen enfermedad poco activa o latente con paraproteínas estables, y en ausencia de lesiones óseas líticas u otro daño de órganos terminales no se requiere tratamiento. Si éste se aplica, es necesario un enfoque multidisciplinario con la participación de hematólogos/oncólogos y un extenso equipo de profesionales de la salud.

Las medidas de cuidados paliativos son muy importantes. La anemia es un dato común en la presentación o la progresión, o puede ser secundaria al tratamiento, y los pacientes que requieren transfusiones frecuentes se benefician de la eritropoyetina subcutánea. Deben mantenerse hidratación y diuresis adecuadas en un intento por reducir el riesgo de precipitación de paraproteína en los túbulos renales, con la consecuencia de causar daño renal; tal vez se requiera hemodiálisis en caso de insuficiencia renal. Los pacientes con altas concentraciones de paraproteína también pueden sufrir síndrome de hiperviscosidad y es posible recurrir al intercambio plasmático para reducir con rapidez el efecto de este problema. Las infecciones bacterianas, debido a la hipogammaglobulina adquirida relacionada, requieren tratamiento expedito con antibióticos. Dolor óseo, fracturas e hipercalcemia causan morbilidad significativa en enfermos con mieloma. Se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos reduce el dolor óseo y el avance de las lesiones esqueléticas.

Quimioterapia

Los fármacos citotóxicos se reservan para pacientes con lesiones óseas, hipercalcemia, insuficiencia de médula ósea o disfunción renal. Las personas que no pueden recibir tratamiento con dosis altas debido a comorbilidades se tratan con los fármacos alquilantes melfalán o ciclofosfamida, los cuales se administran por vía oral, con o sin prednisona, ya sea de manera intermitente (por cuatro a cinco días cada cuatro semanas) o en dosis menores de manera continua. En fechas recientes se ha demostrado que la adición de talidomida incrementa la tasa de respuesta, y la combinación de melfalán, prednisona y talidomida (MPT) se ha convertido en el estándar de atención para sujetos con estado físico más deficiente, casi siempre ancianos, que no son elegibles para tratamiento con dosis altas y rescate de células madre. Se desconoce el mecanismo de acción de la talidomida, pero

hay pruebas que sugieren que podría tener efectos antiangiogénicos en el mieloma. Sin embargo, tiene varios efectos adversos problemáticos, como somnolencia, estreñimiento, riesgo de trombosis y neuropatía periférica, además de su bien conocida teratogenicidad.

Alrededor de 75 a 80% de los pacientes reaccionan a MPT, con mejoría de los síntomas, aumento de hemoglobina y reducción de la paraproteína. La respuesta es gradual y puede tardar varios meses en producirse. El tratamiento reduce la masa tumoral y se suspende cuando la concentración de paraproteína deja de disminuir (fase de meseta).

Los programas de quimioterapia para pacientes con buen estado funcional y comorbilidades mínimas se encuentran en un periodo de revisión. Los objetivos terapéuticos han cambiado, desde reducir tan sólo la carga tumoral hasta inducir una respuesta completa y la remisión a largo plazo, determinada por la desaparición de las concentraciones de paraproteína y la reversión completa del daño de órgano terminal. Se han agregado nuevos fármacos, como inhibidores de proteasoma (p. ej., bortezomib) y análogos de talidomida (p. ej., lenalidomida), a los agentes quimioterapéuticos habituales para reducir la carga tumoral antes de la consolidación con dosis altas de melfalán y rescate de células madre (capítulo 13). Se ha observado que las tasas de respuesta son muy elevadas y algunos individuos han logrado remisiones prolongadas. Este tratamiento no es curativo, ya que más de 90% de los pacientes recae, pero en el caso de aquellos que toleran esta intensidad de tratamiento hay pruebas de mejoría de la supervivencia global.

Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento muy eficaz para el dolor óseo en el mieloma. La compresión de la médula espinal por una masa vertebral o paravertebral requiere valoración de urgencia y el tratamiento de elección es por lo regular laminectomía descompresiva seguida de radioterapia. Las fracturas óseas, una complicación común, se tratan mejor con fijación ortopédica seguida de radioterapia.

Enfermedad recurrente y refractaria

Casi todos los pacientes con mieloma sufren recaída después del tratamiento inicial. Algunos sujetos se han curado con trasplante alogénico de médula ósea, pero la técnica sólo es adecuada para personas menores de 45 años y posee alta mortalidad (capítulo 12). Aún se hallan bajo desarrollo nuevos compuestos para el mieloma recidivante. El bortezomib es un fármaco novedoso que inhibe la actividad del proteasoma, el organelo causante de la proteólisis intracelular regulada. Este medicamento ha inducido respuesta en 30 a 40% de los pacientes con mieloma recurrente, tal vez al impedir la degradación de IκB por el

proteasoma. IκB neutraliza NFκB, una molécula que impulsa la proliferación celular.

Otra opción terapéutica disponible para el mieloma recurrente es el análogo de talidomida lenalidomida, o el agente alquilante oral melfalán. El inhibidor de proteasoma de segunda generación carfilzomib y la pomalidomida, otro análogo de talidomida, son promisorios en los protocolos clínicos y podrían estar disponibles en el futuro para pacientes recidivantes. Es necesaria la participación de servicios de cuidados paliativos para que proporcionen asesoría experta en el control del dolor y el control de síntomas específicos.

Pronóstico

La mediana de supervivencia a partir del momento del diagnóstico es de cuatro a cinco años. Las personas que buscan atención médica con insuficiencia renal tienen un peor pronóstico. Los pacientes pueden estadificarse de acuerdo con las concentraciones séricas de microglobulina β_2 (un reflejo de la carga tumoral y el funcionamiento renal) y las concentraciones de albúmina. Los valores elevados de microglobulina β_2 y bajos de albúmina tienen un pronóstico adverso. Determinados defectos citogenéticos también suministran información pronóstica. Los individuos con características citogenéticas de alto riesgo, como delección 17p y transposiciones t(14;16) o t(4;14) tienen peor desenlace.

Plasmocitoma solitario

En la médula ósea o en sitios extramedulares, como las vías respiratorias superiores, pueden encontrarse tumores solitarios consistentes en células plasmáticas malignas. Es común observar una Ig monoclonal en el suero o cadenas ligeras monoclonales en la orina, o ambas cosas. En el caso de los plasmocitomas extramedulares no hay a menudo indicios de tumor en otras partes y el pronóstico después de la escisión seguida de radioterapia local es muy favorable.

Otras paraproteinemias y trastornos relacionados

Paraproteinemia benigna (gammopatía monoclonal benigna o gammopatía monoclonal de implicaciones indeterminadas, MGUS)

Se encuentra una paraproteína en el suero de 0.1 a 1.0% de los adultos normales y hasta en 10% de los ancianos. Una proporción elevada de tales individuos

Cuadro 10-1. Diferencias entre mieloma y MGUS

	Mieloma	MGUS
Plasmocitos de la médula ósea	>10% en aspirado de médula ósea	<10% en aspirado de médula ósea
Paraproteína sérica	Por lo regular alta y en aumento	Por lo general baja y estable
Proteinuria de Bence-Jones	>50% de los casos	Rara
Paresia inmunitaria	Muy común	Rara
Lesiones óseas líticas	Común	Ausente
Hipercalemia	Común	Ausente
Anemia	Frecuente	Ausente
Deterioro del funcionamiento renal	Puede estar presente	Ausente

Nota: no está indicado el tratamiento de pacientes con MGUS. Los estudios aleatorizados realizados hasta la fecha no han demostrado beneficio de la intervención temprana, y todo lo que se requiere es la vigilancia simple de la paraproteína con revisiones clínicas.

tiene un trastorno denominado “paraproteinemia benigna”, que no requiere tratamiento. La diferencia más importante entre MGUS y mieloma es la ausencia de daño de órgano final en la primera. Sin embargo, la MGUS se transforma en mieloma al ritmo de 1% al año, lo cual pone de relieve la importancia de vigilar a los pacientes con una paraproteinemia de apariencia benigna. Las diferencias entre mieloma y MGUS se ilustran en el cuadro 10-1.

Amiloidosis

La amiloidosis es un trastorno del plegamiento proteínico en el cual proteínas normalmente solubles se depositan como láminas plegadas β . La infiltración de amiloide en los órganos causa disfunción y con el tiempo falla orgánica. Puede demostrarse la presencia de amiloide en biopsias rectales, gingivales o renales; las pruebas de tinción con rojo Congo son positivas y el amiloide produce una birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada. El amiloide puede corresponder a uno de tres tipos:

1. **Amiloide AA:** se observa en sujetos con infecciones crónicas a largo plazo o trastornos inflamatorios. La proteína amiloide deriva de proteína relacionada con amiloide A. Esta proteína se sintetiza en estados inflamatorios y, si está presente por lapsos y en concentraciones suficientemente grandes, se deposita en diversos órganos.
2. **Amiloide AL:** estas proteínas constan en una parte o la totalidad de la cadena ligera de inmunoglobulina. Las características típicas son macroglosia, síndrome del túnel del carpo, neuropatía periférica y púrpura, pero revisten mayor importancia clínica absorción deficiente, síndrome nefrótico y miocardiopatía. Se observa que los pacientes excretan cadenas ligeras monoclonales y tal vez tienen mayor cantidad de plasmocitos en la médula ósea, pero no presentan lesiones óseas. Existen pocas modalidades terapéuticas eficaces y por tanto el pronóstico es

adverso (en especial en pacientes con infiltración cardíaca). La institución de tratamiento se basa en los protocolos usados para pacientes con mieloma.

3. **Formas familiares:** se trata de un grupo diverso de enfermedades, que a menudo aparecen como neuropatía pero con frecuencia afectan a otros órganos.

Macroglobulinemia de Waldenström (véase capítulo 9, página 82)

La macroglobulinemia de Waldenström (o linfoma linfoplasmocítico) también se caracteriza por la presencia de una paraproteína, aunque, en contraste con lo observado en el mieloma, en este trastorno casi siempre se trata de IgM. Una población clonal de linfocitos pleomórficos y plasmocitos que infiltran médula ósea, ganglios linfáticos y bazo secreta la paraproteína IgM. Los síntomas se deben tanto a infiltración tisular como a hiperviscosidad de la sangre por altas concentraciones de IgM. Son raras las lesiones osteolíticas. Este trastorno es relativamente raro y su incidencia se aproxima a 10% en relación con la del mieloma.

Enfermedades de cadenas pesadas

En estas paraproteinemias raras, la clona maligna derivada del linaje B secreta cadenas pesadas γ , α o μ en vez de moléculas de Ig completas. El cuadro clínico es el de un linfoma; la enfermedad de cadenas α se caracteriza por absorción deficiente por infiltración de células de linfoma en el intestino delgado.

Otros trastornos linfoproliferativos

También puede encontrarse una paraproteína en la enfermedad de criohemaglutininas crónica y en algunos pacientes con linfoma maligno o leucemia linfocítica crónica.

Trastornos neoplásicos de células mielocíticas

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender la presentación, la evolución natural y el diagnóstico de la leucemia mieloblástica aguda
- ✓ Entender los trastornos mielodisplásicos
- ✓ Conocer los trastornos mieloproliferativos y sus cuatro tipos principales: leucemia mielógena crónica, policitemia vera, mielofibrosis y trombocitosis esencial
- ✓ Conocer los avances científicos de los trastornos anteriores

Las células mieloides son: neutrófilos, basófilos y eosinófilos; precursores de la serie monocítica de monocitos y basófilos. La serie eritroide y megacariocítica en conjunto con las anteriores surgen de un progenitor pluripotencial. La célula más temprana con morfología reconocible en el linaje granulocítico se denomina mieloblasto, que se diferencia para convertirse en un promielocito al adquirir gránulos azurófilos. Con el proceso de maduración aparecen gránulos específicos y desaparecen las características blásticas. Las células en esta etapa se conocen como mielocitos, mielocitos eosinófilos, mielocitos basófilos y mielocitos neutrófilos. El mielocito neutrófilo se divide y la célula precursora se transforma en metamielocitos, que por último se convierten en neutrófilos maduros, como se delinea en las páginas 3 y 4. Estas últimas etapas se caracterizan por la involución del núcleo, que se torna menos esférico y adquiere forma de banda. Los monocitos proceden de promonocitos reconocibles en su aspecto morfológico. La primera célula eritrocítica con morfología identificable dentro de la médula ósea es el proeritroblasto. Estas células grandes con citoplasma que se tiñe de azul oscuro maduran y se dividen para convertirse en normoblastos, reticulocitos y por último eritrocitos maduros. Los megacariocitos son grandes células multinucleadas que se derivan de megacarioblastos y dan origen a las plaquetas por fragmentación del citoplasma (capítulo 1).

Una clona neoplásica puede originarse de cualquiera de estas etapas, aunque las células más maduras participan con menor frecuencia en el proceso neoplásico. La malignización puede ser evidente, con grandes cantidades de células blásticas (**leucemia mielógena aguda, LMA**). Otros trastornos pueden

dividirse, con cierta superposición, en enfermedades **mielodisplásicas y mieloproliferativas**. Los trastornos mielodisplásicos se distinguen por morfología anormal (displasia) disfuncional; a menudo hay un exceso de blastos y las anomalías terminan en una leucemia aguda. Los trastornos mieloproliferativos se caracterizan por mayor cantidad de células con morfología y funcionamiento relativamente normales. Los trastornos mieloproliferativos también pueden transformarse en leucemia aguda, pero esto es raro.

Leucemia mielógena aguda

La LMA es un trastorno clonal de las células progenitoras mieloides que puede ocurrir a cualquier edad, pero se vuelve cada vez más común en personas mayores. Es la forma más frecuente de leucemia aguda en adultos. Provoca infiltración de la médula ósea y las células inmaduras tienen como resultado producción alterada de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos. A menudo hay blastos en la sangre periférica y pueden provenir de cualquiera de los linajes descritos antes. La clasificación del trastorno se basa en morfología, citogenética, inmunofenotipificación y comportamiento clínico, lo cual recuerda la clasificación de los trastornos linfáticos.

Etiología

La gran mayoría de los casos carece de una causa identificable, aunque varios se deben a otros trastornos mielógenos clonales, como las enfermedades mielodisplásicas y las mieloproliferativas. Se sabe que la

radiación y benceno producen LMA. Son posibles casos raros en que los individuos tienen predisposición a LMA. En niños con síndrome de Down, la incidencia de leucemia megacariocítica aguda (M7) es 400 veces mayor que en los niños no afectados. Además, hay familias con mutaciones hereditarias de factores de transcripción hematopoyéticos críticos (p. ej., AML-1) que pueden provocar LMA.

Clasificación

Se presupone que las células malignas representan equivalentes neoplásicos de etapas de maduración normales; la bien reconocida clasificación FAB cubre ocho tipos:

1. Blastos no diferenciados: M0
2. Blastos ligeramente granulados: M1
3. Blastos granulados, a menudo con bastones de Auer: M2
4. Leucemia promielocítica: M3
5. Leucemia mielomonocítica: M4
6. Leucemia monocítica: M5
7. Eritroleucemia: M6
8. Leucemia megacariocítica: M7

Intentos previos de clasificar la LMA se han basado en las características morfológicas descritas antes. Sin embargo, ahora se comprenden mejor los defectos moleculares subyacentes que dan origen a la LMA y ello ha llevado a tratar de producir una clasificación con mayor coherencia científica. En consecuencia, la clasificación de la OMS intenta clasificar la LMA por sus defectos moleculares subyacentes (p. ej., cambios citogenéticos recurrentes). Las complejidades de esta nueva clasificación, que se presenta en el cuadro 11-1, reflejan el conocimiento incompleto de la base molecular en muchos casos de LMA.

Síntomas y signos

Las manifestaciones clínicas reflejan las consecuencias de la **insuficiencia de la médula ósea**. Por lo tanto, la anemia causa palidez, cansancio y disnea de esfuerzo; la leucopenia favorece las infecciones; y la trombocitopenia provoca sangrado, equimosis y púrpura. Los blastos pueden infiltrar otros órganos como piel o encías (en particular en la leucemia monocítica), y puede haber adenopatía y esplenomegalia linfáticas. La esplenomegalia es rara en este trastorno. Los blastos pueden invadir el SNC, aunque esto es más común en caso de recaída.

Datos de laboratorio

Los datos de laboratorio, como los datos clínicos, reflejan la insuficiencia de la médula ósea. La anemia

Cuadro 11-1. Clasificación de la OMS del 2001 de la LMA

Leucemia mieloblástica aguda con cambios citogenéticos recurrentes	LMA con t(8;21); inv16 t(15;17); todas ocurren en mayor medida en pacientes jóvenes
LMA con displasia de linajes múltiples	Se origina por un trastorno mielodisplásico; la mayor parte ocurre en sujetos mayores
LMA y SMD relacionados con tratamientos	Relacionadas con agentes alquilantes, inhibidor de topoisomerasa II
LMA no categorizada de otra manera	Clasificación morfológica M0 a M7 como se acordó antes para la célula de origen

Notas: LMA, leucemia mielógena aguda; SMD, síndromes mielodisplásicos.

se debe a producción inadecuada de eritrocitos. Casi siempre hay trombocitopenia y se debe a producción deficiente y aumento del consumo. Algunos casos de LMA se relacionan con coagulación intravascular diseminada (CID). El recuento de leucocitos puede ser muy alto, lo cual refleja el elevado recuento de blastos circulantes, pero en el 50% de los pacientes el recuento total de leucocitos es bajo. En casi todos los casos, el número total de neutrófilos circulantes normales está reducido.

La médula ósea siempre contiene blastos, que algunas veces representan más de 90% de las células nucleadas (figura 11-1).

La LMA debe distinguirse de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) porque su tratamiento y manejo difieren. Las características morfológicas pueden ser diagnósticas, pero en casos en que las células son muy indiferenciadas y carecen de gránulos tal vez se requiera la demostración citoquímica de determinadas enzimas intracelulares o la expresión de un perfil antigénico típico por inmunofenotipificación. Los **bastones de Auer** son inclusiones citoplásmicas en forma de aguja o bastón (formadas por la fusión de gránulos) dentro de los blastos y son virtualmente diagnósticos de LMA (figura 11-2).

La inmunofenotipificación por citometría de flujo es un método por el cual puede identificarse el perfil antigénico de células leucémicas (véanse capítulo 5 y figura 11-3). Antígenos mielocíticos como CD13, CD15, CD33, el marcador de células madre CD34 y el receptor de factor de células madre c-kit (CD117) contribuyen a identificar los blastos de origen mieloide contra linfoblastos. En la LLA, los linfoblastos expresan marcadores de linfocitos B o T. En casos raros, las leucemias expresan antígenos mieloides y linfoides y se las clasifica como leucemias bifenotípicas.

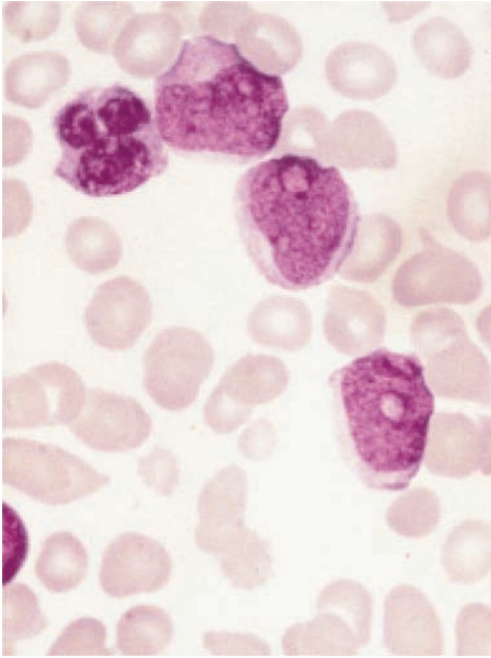


Figura 11-1. LMA (categoría FAB M1). Los tres mieloblastos leucémicos son considerablemente más grandes que los eritrocitos adyacentes, tienen cromatina nuclear con puntos finos y presentan nucleolos prominentes (tinción de MGG [May-Grünwald-Giemsa]).

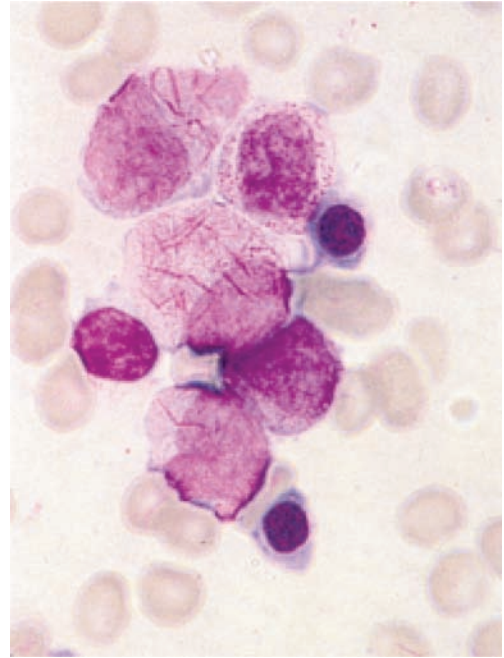


Figura 11-2. Mieloblastos de LMA que muestran varios bastones de Auer (tinción de MGG). Son inclusiones citoplásmicas azurófilas en forma alargada que sólo se encuentran en algunos de los mieloblastos leucémicos de una pequeña proporción de los pacientes con LMA, o con LMC en transformación de blástica.

LMA con defectos genéticos recurrentes

En la LMA tienen lugar varias anomalías citogenéticas características. Su importancia causal es cada vez más clara y también está bien establecido que determinados defectos se relacionan con información pronóstica útil (cuadro 11-2). Por ejemplo, la LMA con t(8;21) o inv16 se vincula con un pronóstico más favorable.

Además de estos defectos citogenéticos “típicos”, la investigación ha descubierto mutaciones adicionales de importancia pronóstica. Se piensa que las mutaciones de un receptor de citocina (FLT-3) implican un pronóstico adverso en algunos fenotipos de LMA. En algunas series, hasta 30% de los casos porta tales mutaciones. La localización anormal de nucleofosmina mutada (NPM1) se observa en la mitad de los casos de LMA con citogenética normal y conlleva un mejor pronóstico. La investigación actual ha identificado mutaciones puntuales en factores de transcripción hematopoyéticos críticos (CEBPA y factor de unión central, CBF). La prevalencia y la importancia clínica de estas mutaciones aún

son tema de estudio, pero se espera que algunas mutaciones se correlacionen con el pronóstico e influyan en el manejo.

La LMA relacionada con tratamiento se ha reconocido como una complicación tardía de la quimioterapia. En estos pacientes existe un defecto recurrente del cromosoma 5, el 7 o ambos [25/del(5q) o 27/del(7q)]. Los pacientes que han recibido inhibidores de la topoisomerasa II (etopósido) tienen elevada incidencia de transposiciones equilibradas que afectan 11q23 y 21q22. La LMA relacionada con tratamiento tiene muy mal pronóstico.

Leucemia promielocítica aguda (M3)

Esta variante merece especial mención no sólo porque tiene manifestaciones clínicas específicas, sino también debido a la comprensión molecular del trastorno. En la leucemia promielocítica aguda (LPMA) las células malignas son promielocitos que contienen abundantes gránulos y numerosos bastones de Auer. Se sabe que la liberación de los gránulos de los promielocitos, que puede ocurrir

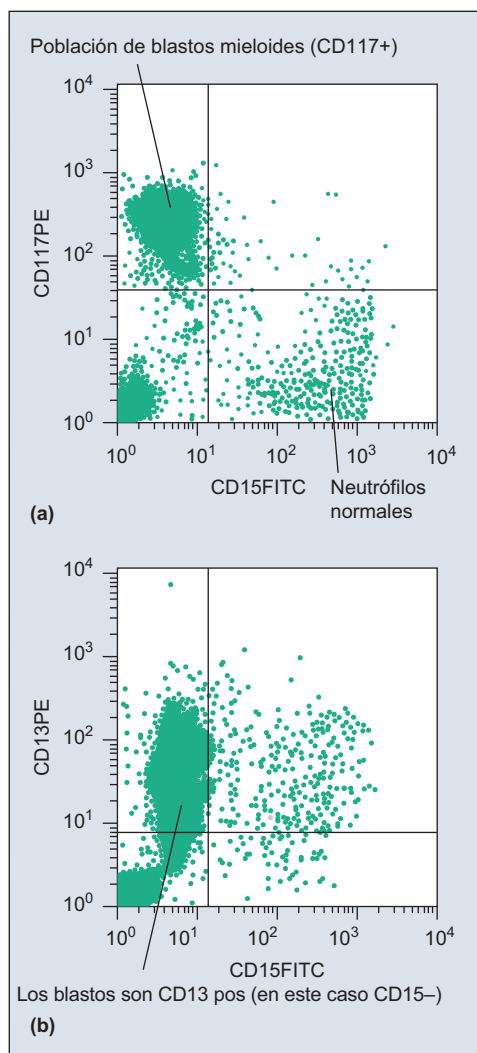


Figura 11-3. Citometría de flujo que demuestra expresión de antígeno mielode en un caso de LMA. Los blastocitos son CD117+ y CD13+.

de manera espontánea o al inicio del tratamiento citotóxico, provoca la activación descontrolada del sistema fibrinolítico. El resultado es CID y sangrado potencialmente letal.

El tratamiento con ácido retinoico (ATRA) permite diferenciar los promielocitos anormales y limita la amenaza de CID. Este agente diferenciador por sí solo permite a algunos pacientes alcanzar la remisión, aunque algunos recaen después. La combinación de ATRA con quimioterapia ordinaria ha hecho de la LPMA el subtipo más curable de LMA.

Cuadro 11-2. Anomalías citogenéticas relacionadas con mejor pronóstico en LMA

Transposición t(8;21)	Presente en la variante granulocítica de la LMA; los blastos tienen gránulos evidentes, y a menudo hay bastones de Auer
Transposición t(5;17)	Define leucemia promielocítica aguda (LPMA). Los promielocitos leucémicos están muy granulados, con bastones de Auer prominentes. Este tipo se vincula con coagulopatía grave
Inversión Inv(16)	Ocurre en la leucemia mielomonocítica con un exceso de eosinófilos en la médula ósea

La base molecular de la LPMA y la sensibilidad del trastorno al ATRA revisten considerable interés. La enfermedad se caracteriza por una transposición entre el cromosoma 15 y el 17. El punto de quiebre en el cromosoma 17 se encuentra dentro del gen para el receptor de ácido retinoico (*RARα*), que en condiciones normales es necesario para la diferenciación apropiada de la célula. El punto de quiebre en el cromosoma 15 queda dentro del gen conocido como *PML*, un factor regulador nuclear necesario para controlar la inducción de la apoptosis de la célula. Como resultado de la transposición, se produce un nuevo gen de fusión llamado *PML-RAR-α*, el cual codifica una proteína de unión a DNA, que bloquea la maduración. Es posible superar esto con dosis farmacológicas de ATRA. Por lo tanto, los pacientes con LPMA pueden tratarse de manera muy eficaz con ATRA (agente de maduración), junto con quimioterapia. El pronóstico para este raro subtipo ha mejorado en grado impresionante con este método.

Tratamiento de la LMA

El tratamiento de la LMA puede dividirse en cuatro componentes principales: quimioterapia intensiva, cuidados paliativos, agentes de diferenciación y trasplante de médula ósea (TMO).

Quimioterapia intensiva

El uso de antraciclinas junto con arabinósido de citosina causa remisiones hasta en 80% de los pacientes más jóvenes. Después de la administración de quimioterapia desaparecen los blastos circulantes y empeoran de manera temporal las citopenias, lo que ocasiona neutropenia y trombocitopenia graves. Los pacientes ancianos tienen menores tasas de remisión y por lo general un mal pronóstico: los mayores de 70 años rara vez sobreviven más

de un año debido a enfermedad resistente o complicaciones del tratamiento.

Cuidados paliativos

Después de quimioterapia hay un periodo inevitable de neutropenia relacionado con degradación de superficies mucosas; los pacientes suelen quejarse de dolor de garganta y disfagia, y pueden sufrir dolor abdominal por inflamación de la mucosa intestinal. Éste es el periodo en que el paciente es susceptible a septicemia grave (septicemia neutropénica); la infección se debe más a menudo a daño de las superficies mucosas del intestino, en particular el colon, lo cual permite el paso de microorganismos gramnegativos hacia el torrente sanguíneo. La presencia de fiebre u otras manifestaciones de infección debe llevar a administrar de manera expedita antibióticos intravenosos dirigidos contra los gramnegativos. La intensidad de la quimioterapia usada para tratar la LMA puede ocasionar periodos de neutropenia que continúa hasta por tres a cuatro semanas. Tales periodos extendidos de neutropenia se relacionan con infección micótica, en particular por especies invasoras de *Aspergillus* y *Candida*. El tratamiento antimicótico profiláctico ayuda a reducir la infección por *Candida*. Se requieren transfusiones de plaquetas y eritrocitos hasta que se restablezca la hematopoyesis normal. Sesiones adicionales de quimioterapia reducen el recuento de blastos aún más y pueden producir remisiones prolongadas en una gran cantidad de casos.

Trasplante de médula ósea (véase capítulo 12)

En pacientes con signos indicativos de enfermedad de alto riesgo o que han sufrido recaídas, el TMO puede ser curativo. El TMO alogénico se basa en el tratamiento mieloablato (en el cual se administran uno o más fármacos y radioterapia); su objetivo es destruir la médula ósea del paciente y reducir en gran medida el número de blastocitos malignos. La inmunosupresión permite el éxito del trasplante de la médula ósea de donador con compatibilidad de HLA, por lo regular en dos a tres semanas. La médula ósea del donador puede a continuación inducir un "efecto de injerto contra leucemia", un efecto inmunitario que erradica la enfermedad quimiorresistente. Históricamente, el uso de TMO alogénico mieloablato se ha restringido a los pacientes más jóvenes (de <45 años) debido a los efectos tóxicos graves de la intervención. En fechas más recientes se han desarrollado protocolos de intensidad reducida (no mieloablativos) para el TMO alogénico que hacen posible inducir el efecto

de injerto contra leucemia en pacientes mayores (45 a 70 años).

Síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son trastornos graves relativamente comunes en los cuales la médula ósea se puebla con una clona de células hematopoyéticas anormales. Estas células son displásicas e incapaces de madurar de modo normal. El bloqueo de la maduración tiende a empeorar con el tiempo, lo que da lugar a la acumulación de blastos y en última instancia el trastorno puede causar insuficiencia de la médula ósea, ya sea como resultado de transformación en leucemia aguda o por insuficiencia de las células madre. El recuento de blastos es el factor individual más importante para determinar el pronóstico; un mayor recuento de blastos indica un peor pronóstico. La enfermedad es más común en ancianos y es rara antes de los 50 años de edad. El SMD se presenta casi siempre con síntomas de anemia, pero también son posibles infección, equimosis o sangrado. El SMD se ha subdividido en varias categorías con base en la presencia de anomalías citogenéticas y características morfológicas subyacentes, como sideroblastos anulares.

Manifestaciones de laboratorio

Por lo general ocurre reducción de al menos dos líneas celulares (p. ej., anemia y leucopenia, o anemia y trombocitopenia). Muchas veces, la anemia es macrocítica (no secundaria a deficiencia de vitamina B12 o folato), y los neutrófilos son "displásicos": tienen aspecto extraño, muchas veces con menor granulación y maduración nuclear anormal, incluidos el núcleo bilobulado característico en forma de anteojos (figura 11-4). Es posible observar blastos en la sangre periférica. En algunos casos, un aumento de los monocitos en sangre periférica ($>1 \times 10^9/L$) define **leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)** en el paciente.

La médula ósea tiene celularidad variable, aunque siempre hay maduración anormal reconocida por microscopia. El recuento de blastos suele variar entre menos de 5% en la **anemia refractaria (AR)** y más de 5% de blastocitos en la **anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)**. Un recuento de blastos mayor de 20% en la médula ósea define el trastorno como leucemia aguda. La presencia de gránulos de hierro en las mitocondrias de precursores eritrocíticos (eritrocitos nucleados), que forman un anillo de gránulos positivos para hierro alrededor del núcleo, define el trastorno conocido como **anemia sideroblástica adquirida primaria o anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)**. Ocurren defectos citogenéticos en alrededor de 50% de los casos de SMD.

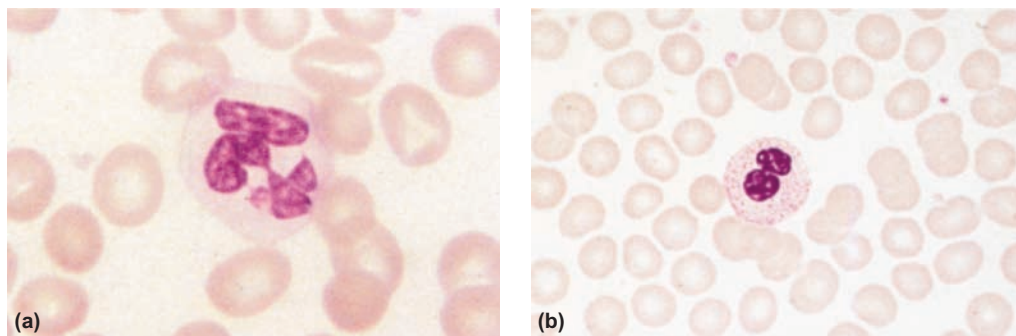


Figura 11-4. (a) Neutrófilo hipogranular de un paciente con SMD. (b) Granulocito neutrofílico de un heterocigoto para la anomalía de Pelger-Huët heredada. El núcleo es bilobulado (con forma de anteojos) y tiene la cromatina muy condensada. En heterocigotos para este trastorno asintomático, 50 a 70% de los neutrófilos presentan tales cambios. Pueden encontrarse anomalías similares en algunos neutrófilos, como un trastorno adquirido en el SMD.

Tratamiento

Por lo general, el tratamiento es sólo paliativo, ya que este trastorno reacciona en escasa medida a la quimioterapia. Muchos pacientes dependen de transfusiones. En los sujetos más jóvenes, quimioterapia y TMO son el tratamiento de elección. En algunos estudios se ha demostrado que determinados factores de crecimiento, como eritropoyetina y agente estimulador de granulocitos (G-CSF), pueden aliviar las citopenias relacionadas en determinados subgrupos de pacientes con SMD. Se ha demostrado que otros grupos de SMD reaccionan al agente inmunomodulador lenalidomida, aunque no se comprende el mecanismo. También se ha demostrado que el agente hipometilante de DNA azacitadina confiere un modesto beneficio de supervivencia en pacientes con AREB.

Trastornos mieloproliferativos

Los trastornos mieloproliferativos son un grupo de enfermedades en las cuales hay aumento de la actividad proliferativa con maduración bastante normal, a diferencia de lo que ocurre en el SMD. Las anomalías funcionales de las células sanguíneas son casi siempre leves, pero pueden estar elevadas las cifras de neutrófilos, eritrocitos o plaquetas.

Los trastornos mieloproliferativos son leucemia mielógena crónica (LMC), policitemia verdadera, mielofibrosis y trombocitosis esencial.

Leucemia mielógena crónica

La LMC es muy rara en la niñez, pero aumenta en incidencia con la edad. Los síntomas más frecuentes

son fatiga, pérdida de peso, sudación y anorexia. Los signos más comunes son palidez y algunas veces esplenomegalia importante. En muy raras ocasiones, la LMC se presenta con síntomas de hiperviscosidad debido a un recuento muy elevado de leucocitos. Priapismo, acúfenos y estupor figuran entre los síntomas de presentación más frecuentes.

Características de laboratorio

Las anomalías de la sangre periférica son características. Los pacientes casi siempre tienen anemia y recuentos leucocíticos elevados (por lo regular entre 50 y $400 \times 10^9/L$), con exceso de neutrófilos, mielocitos, metamielocitos y basófilos en sangre periférica (figura 11-5); también hay pequeñas cantidades de blastos (por lo general $<10\%$). La médula ósea es muy hiper celular, con gran aumento de la producción de leucocitos.

Evolución clínica

El trastorno tiene evolución predecible. En la primera fase (la fase crónica) se logran recuentos sanguíneos normales con el tratamiento y el paciente se encuentra bien en general. Esta fase puede continuar por muchos años. De manera inevitable, la enfermedad se transforma entonces, a través de una fase acelerada (los recuentos sanguíneos se hacen difíciles de controlar), en una **crisis blástica**. Esta última fase se define por un número creciente de blastos en la médula ósea y en su evolución natural es similar a la leucemia aguda. En términos sintomáticos, los pacientes describen pérdida de peso, sudación nocturna y fiebre. Algunos individuos en crisis blástica pueden rescatarse con quimioterapia ordinaria e ingresan en una segunda fase crónica.

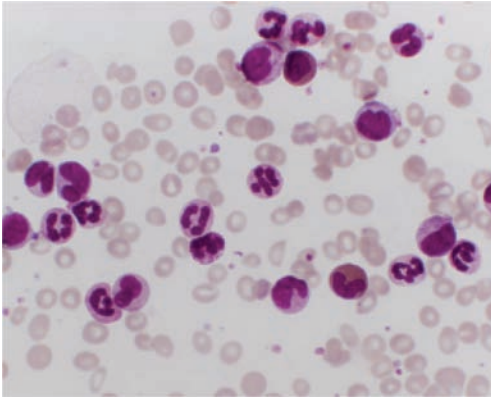


Figura 11-5. Frotis de sangre de un paciente con LMC que revela un mayor número de leucocitos, sobre todo neutrófilos, células en banda y metamielocitos. Nótese la presencia de algunos mielocitos y basófilos.

Cromosoma Filadelfia

La LMC se relaciona con un reordenamiento cromosómico patognomónico en el cual ocurre una translocación recíproca entre los cromosomas 22 y 9. Esto da origen a la formación de un gen novedoso que se transcribe en una oncoproteína también novedosa con actividad de tirosina cinasa (*BCR-ABL*; figura 11-6a). Dicha proteína induce un aumento del ritmo del ciclo celular y una falla de la apoptosis. El cromosoma de fusión 22q- (con material adicional del cromosoma 9) se conoce como **cromosoma Filadelfia**. En 1990, dos métodos experimentales demostraron la capacidad del gen de fusión *BCR-ABL* (como la única anomalía) de causar leucemia. Primero, se ha demostrado que los ratones transgénicos que expresan el gen *BCR-ABL* sufren con rapidez leucemia aguda letal; en segundo lugar, cuando se usaron células de médula ósea murina transfectada con un retrovirus que expresa *BCR-ABL* para repoblar la médula ósea de ratones radiados, éstos sufrieron diversos trastornos mieloproliferativos, incluida la LMC.

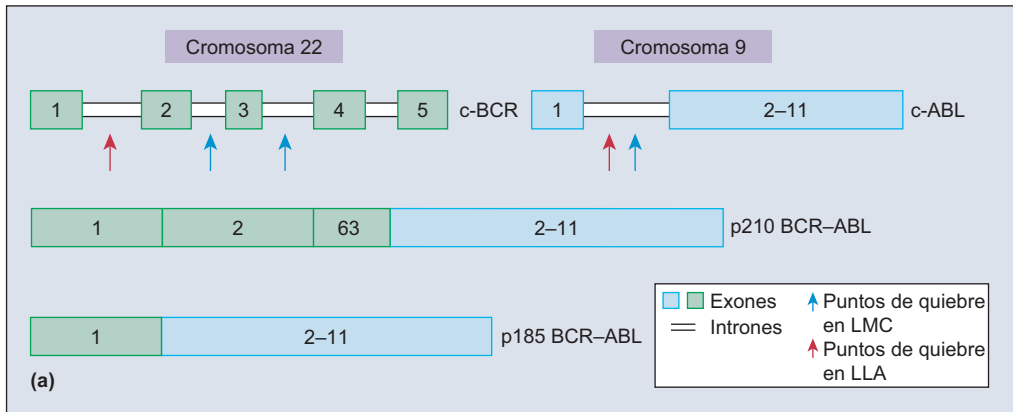
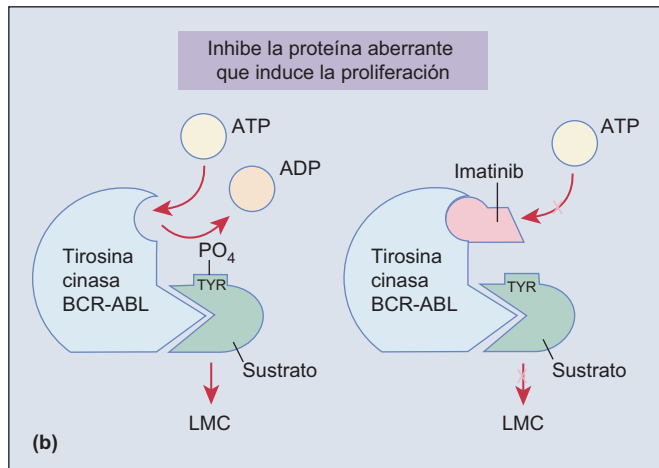


Figura 11-6. (a) Esquema de la transposición entre los cromosomas 22 y 9 que da lugar a la formación del oncogén novedoso *BCR-ABL*. Nótese que en algunos pacientes con LLA ocurre una variante de la misma transposición. El oncogén novedoso produce una tirosina cinasa que induce la proliferación celular. (b) Diagrama del mecanismo de acción del imatinib. Este fármaco inhibe la fosforilación por BCR-ABL de la tirosina en la proteína (en verde) y de este modo interfiere en sus efectos leucemógenos.



Estas observaciones han derivado en el concepto de que la tirosina cinasa (TK) BCR-ABL es un blanco para el tratamiento. Por lo tanto, se han desarrollado inhibidores del sitio de unión a ATP en esta tirosina cinasa para tratar la LMC. El primero de tales compuestos que emergió como un inhibidor específico de BCR-ABL fue el imatinib, un agente oral en términos generales bien tolerado que puede controlar la enfermedad de manera eficaz por años si se toma a diario (figura 11-6b). Los pacientes que no toleran el imatinib pueden tratarse con uno de los nuevos inhibidores de tirosina cinasa, como dasatinib o nilotinib. Al bloquear la conformación inactiva de la oncoproteína BCR-ABL, los inhibidores de TK permiten la inhibición de su actividad oncogénica y de este modo tratan la LMC en el plano molecular.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con LC reacciona al tratamiento con imatinib tras normalizar sus recuentos sanguíneos y reducir su esplenomegalia. A menudo se administra hidroxycarbamida en los primeros días para ayudar a reducir recuentos muy elevados de leucocitos, que son una característica de presentación común. La mayor parte de los enfermos logra una remisión citogenética cuando se trata con un inhibidor de TK, y muchos individuos permanecen en remisión por varios años. El imatinib se tolera relativamente bien y sólo unos cuantos pacientes tienen resistencia. Las personas con resistencia al imatinib pueden tratarse con inhibidores de tirosina cinasa de segunda línea, como dasatinib, que opera contra la conformación activa de la tirosina cinasa. Los inhibidores de TK se han manejado con éxito para demorar el inicio de la transformación blástica. La LMC es un notable ejemplo de la eficacia del tratamiento dirigido, en el cual la comprensión de los mecanismos moleculares ha permitido el desarrollo de fármacos específicos para bloquear proteínas oncogénicas dañinas.

Si bien el imatinib controla la LMC en muchos casos, no cura la enfermedad. El TMO alogénico es el único tratamiento curativo para este trastorno y resulta más exitoso si se realiza en la fase crónica. Esta intervención no es factible en pacientes mayores de 45 a 50 años y depende de la capacidad de identificar un donador con compatibilidad tisular. Para la mayoría de los pacientes con LMC no se encuentra un donador compatible, o bien la mayoría de los pacientes ha excedido la edad adecuada para el TMO alogénico.

Policitemia verdadera

Este trastorno clonal crónico se distingue por proliferación excesiva de una célula madre hematopoyética multipotente, de lo que resulta un mayor número de eritrocitos, a menudo acompañados de un

incremento de los recuentos de leucocitos y plaquetas. La principal manifestación clínica es hemoglobina y hematócrito muy elevados. La naturaleza clonal de las células anormales se conoce desde hace tiempo, pero acaba de identificarse una mutación definitoria en la vía de señalización de eritropoyetina (JAK2). Esta mutación se ha encontrado en más de 95% de los casos de policitemia verdadera y el análisis mutacional de JAK2 se ha convertido en una prueba diagnóstica importante para este trastorno.

Manifestaciones clínicas

La policitemia verdadera tiene inicio insidioso y las más de las veces se manifiesta de manera tardía en la vida (rara vez antes de los 40 años). Los principales signos y síntomas de presentación se relacionan con el aumento considerable del recuento de eritrocitos y el incremento resultante de la viscosidad sanguínea; entre ellos se incluyen cefalea, mareo y algunas veces accidente cerebrovascular. El prurito, el particular después de un baño caliente, es un síntoma característico. Existe una notable tendencia a la trombosis, aunque también puede haber una mayor probabilidad de sangrado. La trombosis venosa mesentérica, portal o esplénica, debe alertar al médico acerca de la posibilidad de policitemia verdadera. Los principales signos son plétora (florida, color rojo cenizo de la cara), esplenomegalia y hepatomegalia. Puede ocurrir eritromelalgia (aumento de la temperatura cutánea, ardor y enrojecimiento cutáneos) en las extremidades.

Datos de laboratorio y evolución natural

El recuento eritrocítico y la concentración de hemoglobina aumentan; son comunes valores de hemoglobina de 18 a 24 g/dL, y el hematócrito es casi siempre mayor de 0.48 en mujeres y 0.52 en varones; la masa eritrocítica (medida mediante marcado con ^{51}Cr de los eritrocitos) aumenta en más de 25%. En muchos pacientes se incrementa el recuento de leucocitos y en casi de la mitad de los sujetos se eleva el recuento plaquetario.

La mayoría de los pacientes con policitemia verdadera permanece en la llamada fase plétórica, siempre que el hematócrito se controle en <45% por flebotomías. Además, muchos enfermos tienen una expectativa de vida normal. Con el tiempo la médula ósea puede tornarse cada vez más fibrótica (mielofibrosis), lo que ocasiona descenso del hematócrito y aumento de la esplenomegalia y a menudo hace necesaria la transfusión sanguínea en las etapas ulteriores.

En algunos casos existen diversos defectos citogenéticos en las células de la médula ósea, pero no se ha detectado una anomalía consistente.

Diagnóstico diferencial

La **policitemia secundaria** es el principal diagnóstico diferencial para policitemia verdadera. La hipoxia prolongada por enfermedad cardiopulmonar o por vivir a grandes altitudes tiene como resultado una mayor masa eritrocítica y por tanto hemoglobina y hematócrito elevados (véase capítulo 2). Sin embargo, estos dos valores elevados suelen ser la única anomalía hematológica; si también se presentan leucocitosis, trombocitosis y esplenomegalia, es más probable la policitemia verdadera. Algunos pacientes tienen hematócrito aumentado a consecuencia de reducción del volumen plasmático (p. ej., debido a diuréticos). La llamada **policitemia aparente** puede distinguirse de la policitemia verdadera y la policitemia secundaria al cuantificar la masa eritrocítica y el volumen plasmático. La mutación JAK2, es característica de policitemia verdadera, no se encuentra en la policitemia secundaria.

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento es la flebotomías y su finalidad es reducir el hematócrito a menos de 0.50, de preferencia menor de 0.45, con lo que se previenen episodios trombóticos. En las fases tempranas es posible que esto deba realizarse al menos dos veces a la semana. También se usa a menudo ácido acetilsalicílico en dosis bajas para minimizar el riesgo de accidente cerebrovascular. Los pacientes con leucocitosis o trombocitosis significativas pueden recibir tratamiento citorreductor con agentes quimioterapéuticos orales como hidroxycarbamida o busulfán. Una sola inyección de fósforo radiactivo (^{32}P) puede ser muy eficaz para controlar los recuentos eritrocíticos, pero el riesgo significativo de inducir leucemia secundaria ha orillado a limitar este tratamiento.

Mielofibrosis primaria

Es un trastorno clonal de la célula madre hematopoyética que aparece después de los 50 años de edad. Se caracteriza por esplenomegalia (que puede ser masiva), células inmaduras circulantes en la sangre (eritrocitos nucleados y mielocitos) y eritrocitos distorsionados (llamados células en lágrima). Estas observaciones se deben a la característica definitoria de la mielofibrosis, es decir, fibrosis de médula ósea. La fibrosis de médula ósea es reactiva y no clonal, y al parecer es secundaria a la hematopoyesis anormal, en particular del linaje megacariocítico. Al nivel molecular, alrededor de 50% de los pacientes con mielofibrosis primaria porta la mutación JAK2 que se ha identificado

en pacientes con policitemia primaria. En otros sujetos se han descrito mutaciones que afectan al receptor de trombopoyetina. Muchos pacientes con fenotipo idéntico y hematopoyesis clonal no presentan ninguna de estas mutaciones, y por tanto en el momento actual es imposible conocer la importancia real de estos datos.

El trastorno puede transformarse en leucemia aguda. Aunque el principal sitio de hematopoyesis extramedular es el bazo o el hígado, pueden estar afectados otros sitios como ganglios linfáticos, médula suprarrenal o duramadre.

Manifestaciones clínicas

Por lo regular, esta enfermedad se presenta en sujetos mayores de 50 años, pero en ocasiones en niños. Los enfermos acuden al médico con síntomas constitucionales como pérdida de peso, sudación nocturna o fiebre. Otros signos y síntomas de presentación son dolor esplénico o síntomas debidos a anemia, como fatiga, disnea y palpitaciones. Algunos individuos se presentan con gota por hiperuricemia como resultado de un elevado recambio celular. Entre los signos de presentación se incluyen hepatomegalia, esplenomegalia (casi todos los casos) y palidez.

Datos de laboratorio

Se observa anemia normocítica normocrómica en la mayoría de los pacientes con mielofibrosis. Leucocitosis y trombocitosis son datos comunes, aunque el recuento leucocítico total no suele ser tan elevado como el observado en la LMC y rara vez es mayor de $40 \times 10^9/\text{L}$. La inspección del frotis es a menudo diagnóstica. El frotis revela la presencia de normoblastos y mielocitos (es decir, un cuadro leucoeritroblástico, con presencia de poiquilocitos en lágrima; figura 11-7). La aspiración de médula

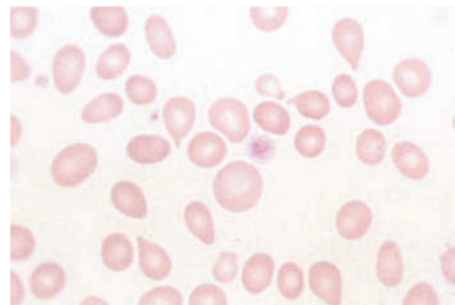


Figura 11-7. Frotis de sangre de un paciente con mielofibrosis idiopática que muestra varios poiquilocitos en forma de lágrima y una plaqueta anormalmente grande (tinción de MGG).

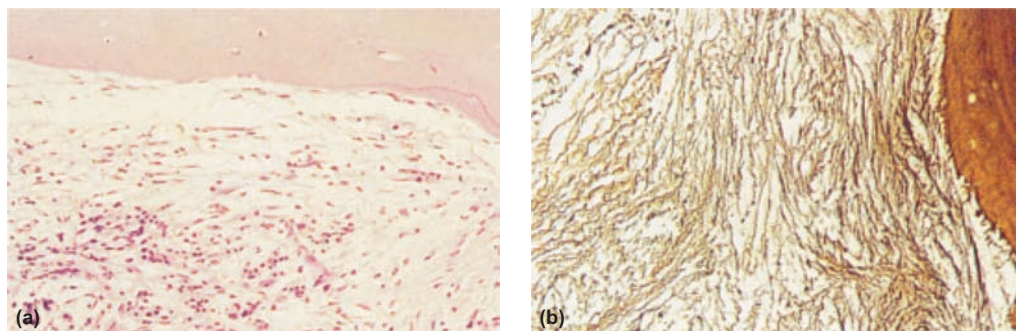


Figura 11-8. (a) Biopsia con trépano de la médula ósea de un paciente con mielofibrosis idiopática. Obsérvense los fibroblastos y la fibrosis del colágeno (hematoxilina y eosina). (b) Corte de la misma biopsia con trépano que muestra una mayor densidad de fibras de reticulina (impregnación de la reticulina con plata).

ósea casi siempre falla a causa de la fibrosis, que produce una punción seca. La biopsia de médula ósea revela mieloproliferación con hiperplasia granulocítica y megacariocítica junto con fibrosis, que puede ser densa (figura 11-8).

Tratamiento

Muchos pacientes no necesitan tratamiento específico, pero los que tienen mayor proliferación medular pueden requerir tratamiento citorreductor con un fármaco quimioterapéutico suave como hidoxicarbamida oral diaria. En todos los casos es necesaria la vigilancia de la biometría hemática. La mayor parte de los sujetos se torna dependiente de las transfusiones y, en el caso de cualquier paciente que requiera transfusión con regularidad, puede ocurrir sobrecarga de hierro en los tejidos. El crecimiento esplénico masivo puede causar dolor, que tal vez exija esplenectomía. La extirpación del bazo puede reducir las necesidades de transfusión. La mediana de supervivencia de los pacientes con mielofibrosis es del orden de cinco años a partir del momento del diagnóstico, pero algunos pacientes sobreviven bastante más tiempo. El único tratamiento curativo para la mielofibrosis primaria es el trasplante alogénico de células madre. Varias series han demostrado la factibilidad del aloinjerto con acondicionamiento de baja intensidad en pacientes de alto riesgo. Es claro que muchas personas con este trastorno son demasiado ancianas para someterse al trasplante de células madre o padecen enfermedad de bajo riesgo con pocos síntomas. Entre las causas de muerte en sujetos con mielofibrosis primaria están infección, hemorragia o transformación a leucemia aguda. En fechas más recientes se han desarrollado inhibidores de JAK2 como ruxolitinib, que son eficaces para reducir el tamaño del bazo y mejorar los signos y síntomas constitucionales en pacientes con mielofibrosis. Si bien estos agentes

dirigidos contra blancos moleculares son eficaces para mejorar los signos y síntomas, tal y como ocurre con el imatinib, en la LMC no son curativos.

Trombocitemia esencial (TE)

Éste es un trastorno mieloproliferativo clonal que afecta en particular la línea celular de los megacariocitos. De manera típica se relaciona con un aumento notable del recuento plaquetario; la concentración de hemoglobina y el recuento leucocítico casi nunca se afectan. Muchos pacientes se diagnostican con base en el descubrimiento incidental de trombocitosis durante una biometría hemática regular. La dificultad consiste en diferenciar este trastorno de causas reactivas de trombocitosis (cuadro 11-3), ya que no hay una prueba diagnóstica específica para trombocitemia esencial (cuadro 11-4). Alrededor de 50% de los pacientes con TE tiene una mutación JAK2 en común que se ha identificado en personas con

Cuadro 11-3. Causas de trombocitosis

Reactiva

- Hemorragia, hemólisis, traumatismo, operaciones, posparto, recuperación tras trombocitopenia
- Infecciones agudas y crónicas
- Enfermedad inflamatoria crónica (p. ej., colitis ulcerosa, artritis reumatoide)
- Cáncer (p. ej., carcinoma, linfoma de Hodgkin, SMD)
- Esplenectomía y atrofia esplénica
- Anemia ferropénica

Trastornos mieloproliferativos crónicos

- Trombocitemia esencial, policitemia verdadera, leucemia mielógena crónica, mielofibrosis idiopática

Cuadro 11-4. Criterios diagnósticos para trombocitemia esencial

- Recuento plaquetario mayor de $500 \times 10^9/L$ (sostenido)
- Cambios en la médula ósea por TE: proliferación de megacariocitos
- No satisface los criterios para el diagnóstico de policitemia verdadera, mielofibrosis, LMC o SMD
- Presencia de mutación JAK2 u otro marcador clonal
- En ausencia de un marcador clonal, ninguna causa conocida de trombocitosis reactiva

policitemia primaria y mielofibrosis primaria. Aún no es claro el modo en que esta mutación individual puede dar origen a estas tres entidades patológicas distintas.

Manifestaciones clínicas

Éste es un trastorno que afecta a pacientes mayores, que buscan atención médica por complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Muchos individuos son asintomáticos a la presentación. Al parecer, los sujetos mayores están en más alto riesgo de desarrollar trombosis, en particular arterial. Las principales complicaciones trombóticas son:

- Eritromelalgia e isquemia digital. La eritromelalgia se reconoce por ardor y dolor intensos en las extremidades. El dolor aumenta con ejercicio, calor o dependencia. Las extremidades están calientes con eritema moteado. La isquemia digital afecta en mayor medida los dedos de los pies. Tal insuficiencia vascular ocasiona en ocasiones gangrena y pérdida de funcionamiento.
- Accidente cerebrovascular.
- Abortos recurrentes y retardo del crecimiento fetal.
- Trombosis venosa hepática y portal. Los trastornos mieloproliferativos son las causas más comunes de trombosis venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari).

Además de presentar complicaciones trombóticas, los pacientes con TE, en particular los que tienen elevación notable del recuento plaquetario (más de

$1\,500 \times 10^9/L$), están de manera paradójica en riesgo considerablemente mayor de sufrir hemorragia.

Datos de laboratorio

Un recuento plaquetario elevado, a menudo mayor de $1\,000 \times 10^9/L$, es característico del trastorno. La médula ósea muestra mayor celularidad y abundancia de megacariocitos, pero los cambios son inespecíficos del trastorno y pueden presentarse en estados reactivos. El diagnóstico es todavía de exclusión. Deben satisfacerse determinados criterios antes de establecer el diagnóstico y se enumeran en el cuadro 11-4.

Tratamiento

El tratamiento de la trombocitemia esencial aún está por definirse. Casi nunca es necesario tratar a un paciente asintomático joven y la mayoría de las autoridades sugiere un abordaje basado en riesgos. Los pacientes de más de 60 años con un recuento plaquetario mayor de $1\,500 \times 10^9/L$ y antecedente de trombosis deben considerarse para tratamiento activo. Se han utilizado los siguientes agentes:

- Quimioterapia oral simple con hidroxycarbamida o busulfán en pacientes ancianos.
- Interferón α , que reduce los recuentos plaquetarios pero puede causar efectos secundarios inaceptables, como fatiga, fiebre, pirexia y depresión. Es el tratamiento de elección para mujeres en edad reproductiva debido a su seguridad relativa en el embarazo.
- Anagrelida, un fármaco que inhibe la maduración de los megacariocitos y no afecta el recuento leucocítico. Es el tratamiento preferido en algunos centros, pero puede causar vasodilatación, arritmias cardíacas y retención de líquidos.

Antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico pueden ser muy eficaces en pacientes en riesgo de episodios trombóticos. Pueden relacionarse con hemorragia y no deben usarse en personas con tendencia hemorrágica.

La supervivencia de los individuos con trombocitemia esencial es similar a la propia de la población general de la misma edad.

Trasplante de médula ósea

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender el uso de la infusión de células madre después de quimioterapia en dosis alta o mieloablativa
- ✓ Entender el concepto de injerto contra leucemia/linfoma
- ✓ Reconocer la naturaleza de la enfermedad de injerto contra hospedador

La idea de rescatar a los pacientes con infusión de células de después de quimioterapia mieloablativa o radioterapia no es un concepto nuevo. Experimentos con animales realizados en la década de 1950 demostraron que la infusión intravenosa de células de médula ósea podría proteger contra la radiación letal. Más tarde se demostró el prendimiento exitoso en seres humanos.

El trasplante de médula ósea puede ser autólogo o alogénico. En el primero se colectan células madre del propio paciente después de quimioterapia estándar. A continuación se administra tratamiento citotóxico en dosis que destruyen la médula ósea (ablación), seguido de reinfusión de las células madre que se colectaron. Las células madre repueblan la médula ósea y permiten la recuperación tras dosis de quimioterapia o radioterapia que en otras circunstancias serían supraletales (cuadro 12-1).

La comprensión del sistema de antígenos leucocíticos humanos (HLA, sus siglas en inglés) hizo posible la compatibilidad tisular entre donador y paciente, y a ello siguieron cantidades crecientes de trasplantes de médula ósea (TMO) exitosos a partir de donadores compatibles (*TMO alogénico*) (figura 12-1). Al principio se pensó que el trasplante alogénico era benéfico porque posibilitaba la administración de dosis de tratamientos citotóxicos que de otro modo habrían sido letales al destruir por completo la médula ósea nativa, como en el trasplante autólogo. Sin embargo, desde entonces se ha descubierto que un componente crítico de la eficacia del trasplante alogénico es el efecto de

Cuadro 12-1. Enfermedades para las cuales pueden considerarse TMO alogénico y autólogo

Indicaciones para TMO	TMO alogénico	TMO autólogo
<i>Malignas</i>		
Leucemia aguda	+	(+)
Leucemia mielógena crónica	+	-
Linfoma (recaída)	+	+
Mieloma	-	+
<i>No malignas</i>		
Anemia aplásica	+	-
Talasemia	+	-
Anemia drepanocítica	+	-

“injerto contra leucemia” (ICL), en el cual linfocitos T infundidos como parte del TMO ejercen un efecto antitumoral directo. Cuando no existe diferencia inmunitaria entre donador y receptor, como en trasplantes entre gemelos idénticos, hay una mayor tasa de recaída respecto de cuando se usa un donador compatible distinto de un gemelo; esto pone de relieve la importancia del efecto de ICL en el éxito del trasplante alogénico. En realidad, se confía cada vez más en el efecto de ICL en el trasplante alogénico a medida que se emplean cada vez más los regímenes

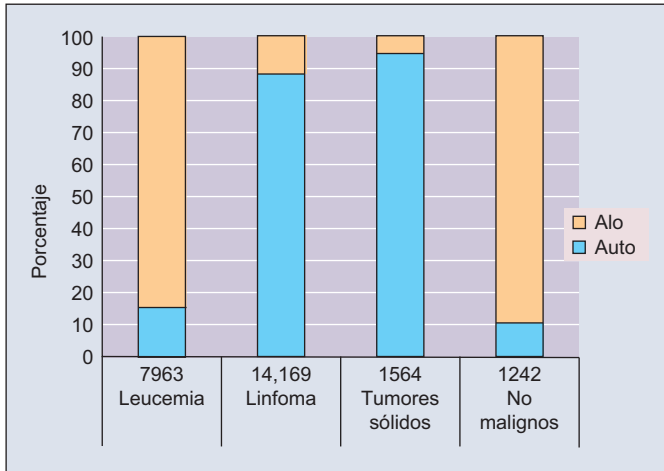


Figura 12-1. Gráfica de número y porcentaje de trasplantes de células madre alogénicos y autólogos informados en Europa en 2006. La mayor parte de los trasplantes alogénicos de células madre se realiza para LMA, mientras que la mayoría de los trasplantes autólogos se efectúa para linfoma.

con acondicionamiento de intensidad reducida, con menores dosis de tratamiento citotóxico.

Trasplante de médula ósea alogénico

Entre los elementos necesarios para un TMO alogénico exitoso se incluyen los siguientes:

- **Una fuente de células madre con compatibilidad de HLA.** Las células madre pueden provenir de un hermano con compatibilidad de HLA, un donador no emparentado compatible o, en algunos casos, sangre de cordón umbilical compatible. La probabilidad de que cualquier hermano sea compatible es de 1 a 4, mientras que en el caso de un voluntario no emparentado es más cercana a 1 en 100 000. La mayoría de los países desarrollados tiene registros de donadores contra los cuales puede probarse el grupo HLA de un paciente (figura 12-2).
- **Inmunosupresión** (quimioterapia y radioterapia) antes de la infusión de la médula ósea para permitir el prendimiento.
- **Continuación de la inmunosupresión** después de infundir con objeto de prevenir la enfermedad de injerto contra hospedador (EICH).

El proceso de trasplante de médula ósea alogénica comprende:

- **Altas dosis de quimioterapia con o sin radioterapia de cuerpo entero:** se usan para erradicar las células neoplásicas y permitir el prendimiento de la médula ósea del donador.
- **Infusión de médula ósea o células madre de sangre periférica:** se colectan de manera directa de la médula ósea del donador o por leucoféresis de un donador cebado con factores de crecimiento como

factor estimulante de colonias de granulocitos o de granulocitos macrófagos (G-CSF, GM-CSF).

- **Cuidados paliativos:** después de tratamiento con dosis altas de manera inevitable se presenta un periodo de profunda depresión de la médula ósea, que dura dos a tres semanas hasta que la médula ósea recién infundida prende. Eritrocitos, plaquetas y antibióticos son esenciales para los cuidados paliativos. Con frecuencia se producen mucositis y gastroenteritis graves y, en consecuencia, muchos pacientes requieren nutrición parenteral durante este tiempo.
- **Prevención de EICH:** se usan varios fármacos inmunosupresores para controlar el componente inmunitario (sobre todo linfocitos T) de la médula ósea del donador que ha prendido. La ciclosporina es la piedra angular de este tratamiento, pero otros fármacos como metotrexato y prednisona se usan con frecuencia.

Complicaciones del TMO alogénico

La principal complicación del TMO alogénico es infección. La neutropenia grave que sigue a la quimioterapia en dosis altas se complica a menudo con infección por gramnegativos. También se observan infecciones micóticas (por especies de *Aspergillus* y *Candida*) y virales (por virus del herpes) después de TMO alogénico. El uso de esteroides para controlar la EICH incrementa aún más el riesgo de infección micótica.

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es una causa de morbimortalidad en personas sometidas a TMO. Los pacientes pueden adquirir infección activa por

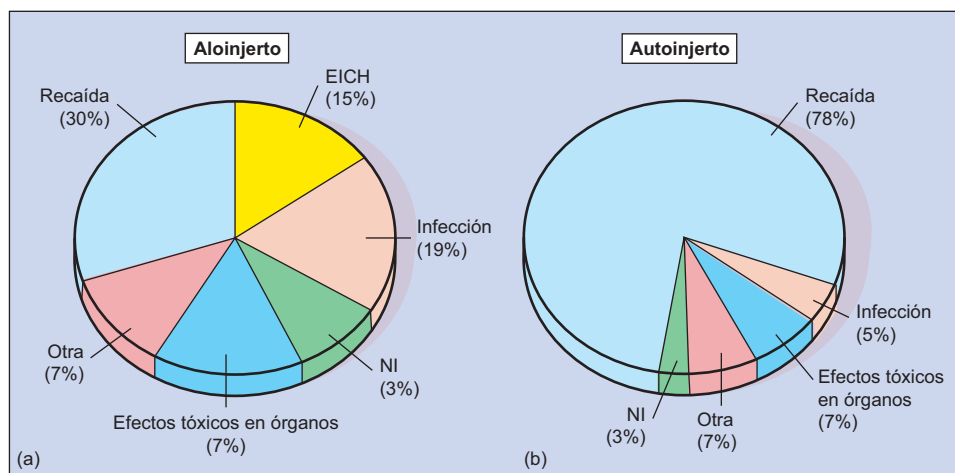


Figura 12-2. Causas de muerte después de trasplantes realizados entre 1996 y 2000. Notas: EICH, enfermedad de injerto contra hospedador; NI, neumonía intersticial.

CMV debido al uso de donadores de médula ósea seropositivos, o a la reactivación de infección por CMV latente en pacientes seropositivos.

La infección y el daño orgánico se relacionan con la carga viral, que puede detectarse en la sangre con la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La neumonía intersticial es una complicación grave de la infección por CMV, pero también pueden verse afectados otros órganos, en particular el tubo digestivo. El uso de productos hemáticos seronegativos en pacientes que aún no están infectados ayuda a reducir la probabilidad de infección. La profilaxis con aciclovir y el tratamiento con ganciclovir han reducido la morbilidad por CMV.

Enfermedad de injerto contra hospedador

La EICH resulta de la reacción de los linfocitos T del donador contra los tejidos del receptor; el trastorno puede ser agudo o crónico. La profilaxis con ciclosporina, un inhibidor de linfocitos T, reduce en grado considerable la incidencia y la gravedad de la EICH, y dicho fármaco se administra de manera continua durante todo el periodo postrasplante inmediato. Otros fármacos como metotrexato y micofenolato pueden administrarse como alternativas, o además de ciclosporina, para prevenir la EICH.

EICH aguda

Esta puede ocurrir durante los 100 primeros días después del TMO y afecta en especial a piel, tubo digestivo e hígado. La afectación cutánea varía de un

exantema maculopapular leve hasta descamación grave. El compromiso gastrointestinal puede lesionar la parte superior o inferior del tubo digestivo. Entre los síntomas se incluyen náusea, vómito o diarrea acuosa intensa. Por lo regular requiere biopsia para confirmar el diagnóstico.

La depleción de linfocitos T de la médula ósea del donador reduce el riesgo de EICH y en algunos centros de trasplante se eliminan de manera sistemática dichas células de la médula donada. Sin embargo, la eliminación de los linfocitos T se relaciona con un mayor riesgo de recaída debido a decremento del efecto de injerto contra leucemia (ICL; véase más adelante). Una vez establecida, la EICH es un trastorno grave con alta mortalidad. El tratamiento con altas dosis de esteroides puede ayudar, pero muchos pacientes con EICH grave mueren por infección.

EICH crónica

La EICH crónica es una complicación grave del TMO que ocurre luego de 100 días en 30 a 40% de los pacientes. Las principales manifestaciones son xeroftalmia, cambios cutáneos, hepatopatía crónica, pérdida de peso y aumento del riesgo de infección. El pronóstico es adverso.

Efecto de injerto contra leucemia/linfoma

Se presupone que además de producir EICH, los linfocitos del injerto también ejercen un efecto

inmunitario contra las células tumorales del receptor. Éste es el efecto de injerto contra leucemia/linfoma (ICL). Los pacientes que reciben un TMO para leucemia mielógena crónica (LMC) presentan a menudo signos moleculares de leucemia persistente (o presencia del cromosoma Filadelfia) en el periodo postrasplante inmediato, aunque desaparece después, pero el agotamiento de leucocitos T de la médula donada se relaciona con un mayor riesgo de recaída. Esto implica que los linfocitos T infundidos con las células madre del donador son activos en la erradicación de la enfermedad subyacente por un tiempo. Se ha demostrado que, en caso de recaída, la infusión de linfocitos del donador original del injerto (infusión de linfocitos del donador, ILID) tiene un potente efecto

antitumoral y puede inducir una ulterior remisión, al costo de mayor EICH.

Si bien los fenómenos de EICH e ICL guardan al parecer estrecha relación, aún no se conoce la naturaleza exacta de los blancos moleculares subyacentes. Es posible que sean importantes antígenos de histocompatibilidad menor, pero las pruebas sugieren que la explicación es más compleja. EICH e ICL no se producen en todos los casos por los mismos mecanismos; uno de los objetivos clave de la investigación en este campo consiste en tratar de separarlos, para obtener los beneficios del efecto de ICL al tiempo que se evita la morbilidad grave de la EICH. La comprensión del proceso de ICL constituirá una poderosa herramienta para erradicar la enfermedad maligna.

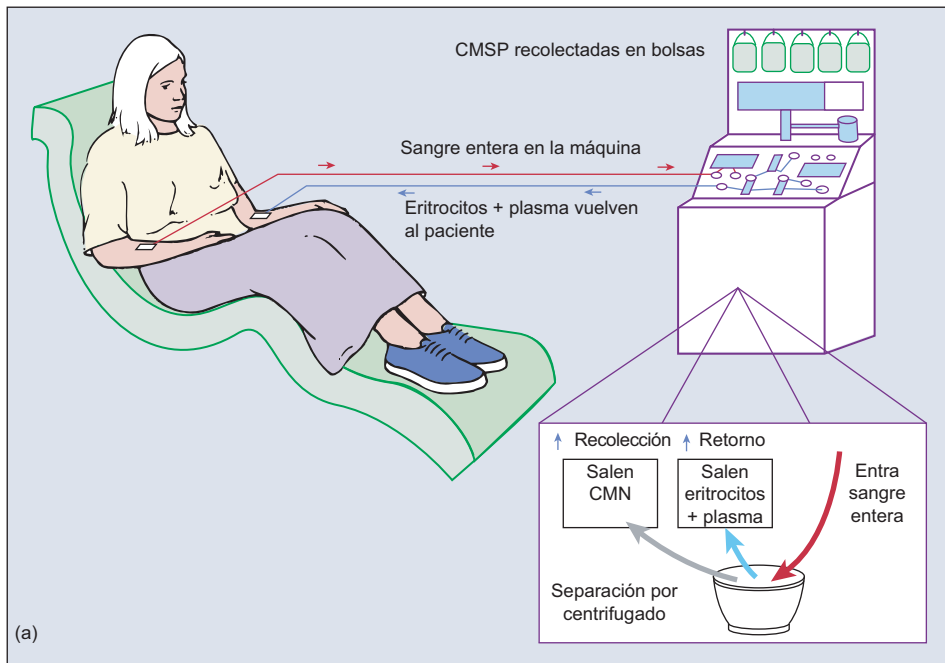


Figura 12-3. Diagrama (a) y fotografía (b) de la recolección de células madre de sangre periférica con una máquina de aféresis de espectros COBE. *Notas:* CMN, células mononucleares; CMSP, células madre de sangre periférica.

Minialoinjerto o trasplante con AIR

El trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) depende casi del todo de células inmunitarias del injerto para erradicar la enfermedad (efecto de injerto contra leucemia/linfoma, ICL; véase antes). La técnica no depende de quimioterapia en dosis altas o radiación de cuerpo entero para destruir células malignas, sino más bien usa dosis bajas de terapia de "acondicionamiento" suficientes para permitir el prendimiento de células madre del donador con compatibilidad de tejido. A continuación se administra al paciente ciclosporina o un supresor de linfocitos T equivalente para limitar la ocurrencia de EICH después del prendimiento. Debe establecerse un equilibrio entre los beneficios del efecto de ICL y los efectos dañinos de la EICH.

La dosis baja de quimioterapia o radioterapia atenúa los efectos tóxicos y por tanto la mortalidad del procedimiento. El minialoinjerto o trasplante con AIR reviste especial importancia en el grupo de edad avanzada, dado que el trasplante alogénico completo se limita a pacientes de menos de 45 a 50 años, mientras que el trasplante con AIR lo toleran casi siempre pacientes hasta de 65 años.

Se han obtenido resultados muy alentadores mediante el aloinjerto con AIR para trastornos linfoproliferativos y mieloproliferativos de grado bajo, y hay pruebas que sugieren que la inmunorrespuesta es capaz de controlar y destruir trastornos más agresivos como la leucemia aguda.

Aunque se tolera mejor que el aloinjerto completo, la mortalidad de este procedimiento aún es del orden de 10 a 20% en la mayoría de las series informadas; la

morbimortalidad de la EICH es todavía un problema importante.

Trasplante de médula ósea autólogo (tratamiento con dosis altas)

En el TMO autólogo se usan células madre medulares del propio paciente para reconstituir la médula ósea después de quimioterapia intensiva, con o sin radioterapia. Por lo tanto, no hay necesidad de compatibilidad tisular y se elimina el riesgo de EICH.

La quimioterapia o radioterapia destruyen una fracción del tumor. Sin embargo, la dosis es limitada por los efectos mieloablativos del tratamiento con dosis muy elevadas. Esto puede evitarse si se recolectan células madre antes de dicho tratamiento y se las infunde en el paciente después de acondicionamiento intensivo.

El tratamiento con dosis altas consta de cuatro pasos:

1. Cosecha de médula ósea/células madre de sangre periférica (figura 12-3).
2. Tratamiento de acondicionamiento.
3. Reinfusión de las células madre.
4. Cuidados paliativos.

Las células madre pueden colectarse de manera directa por punción de la médula ósea bajo anestesia general o por aféresis. En ambos casos es necesario imprimir al paciente con quimioterapia y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

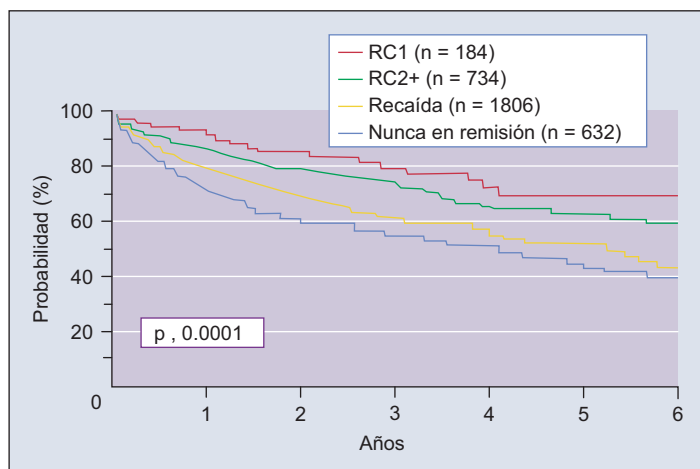


Figura 12-4. Probabilidad de supervivencia después de autotrasplantes para linfoma de Hodgkin. Nota: RC, remisión completa.

Una desventaja grave del TMO autólogo es la capacidad de reinfundir células malignas. Se han intentado diversas medidas de depuración en un esfuerzo por reducir este riesgo, pero hasta la fecha no se ha demostrado que ninguna mejore el resultado.

Los cuidados paliativos son muy similares a los instituidos después de cualquier quimioterapia intensiva. Las bases del tratamiento en esta etapa son productos hemáticos (concentrados de eritrocitos

y plaquetas) junto con antibióticos y apoyo nutricional. La mayoría de los pacientes experimenta prediminuto después de dos o tres semanas y en algunos centros de trasplantes se usan G-CSF o GM-CSF para limitar la duración de la neutropenia.

Las principales indicaciones para este tipo de intervención son recaída de linfoma de Hodgkin (figura 12-4) y linfoma no Hodgkin y mieloma en pacientes jóvenes.

Anemia aplásica y aplasia eritrocítica pura

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Conocer la etiología de la anemia aplásica adquirida, incluidos los fármacos que la causan con más frecuencia
- ✓ Reconocer las características clínicas y de laboratorio, la evolución natural y los principios terapéuticos de la anemia aplásica adquirida
- ✓ Comprender la diferencia entre anemia aplásica y anemia eritrocítica pura

Anemia aplásica

La anemia aplásica es un trastorno caracterizado por pancitopenia (es decir, reducción del número de eritrocitos, neutrófilos y plaquetas en la sangre periférica), notable decremento de la cantidad de tejido hematopoyético en la médula ósea (es decir, aplasia medular o hipoplasia) y ausencia de indicios de afección medular por enfermedades como leucemia, mieloma o carcinoma. Las causas de la anemia aplásica se resumen en el cuadro 13-1.

Anemia aplásica adquirida

Ésta es una enfermedad rara, con prevalencia en Europa de 1 a 3 por cada 100 000 personas. Afecta todas las edades con dos máximos, uno en adolescentes y adultos jóvenes y otro en personas mayores de 60 años.

Etiología

En casi la mitad de los casos no pueden identificarse factores etiológicos; tales pacientes se describen como afectados por anemia aplásica adquirida idiopática. En los otros, la aplasia se relaciona con exposición a determinados fármacos o agentes químicos, radiación ionizante o ciertos virus.

La mayor parte de los casos de anemia aplásica secundaria resulta de una reacción idiosincrásica al

uso de fármacos antirreumáticos (p. ej. fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno o aurotiomolato sódico), cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) o arsenicales orgánicos. Menos a menudo se han referido muchos otros fármacos, como anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina), antitiroideos (carbimazol, propiltiouracilo), mepacrina y clorpromazina. Algunos fármacos pueden provocar anemia aplásica si se administran en dosis suficientemente grandes; entre ellos figuran agentes alquilantes (p. ej., busulfán, melfalán y ciclofosfamida), antipurinas, antipirimidinas y antifolatos. El benceno es un ejemplo de agente químico industrial que produce con frecuencia

Cuadro 13-1. Causas de anemia aplásica

Congénitas

Anemia de Fanconi (recuadro 13-1)

Adquiridas

Idiopática

Por fármacos y compuestos químicos

Dependientes de la dosis: fármacos citotóxicos, benceno

Idiosincrásicas: cloranfenicol, antiinflamatorios no esteroideos

Radiación

Virus: hepatitis no A, no B, no C, virus de Epstein-Barr

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Recuadro 13-1. Anemia de Fanconi

Las características de este raro trastorno son:

- Herencia como carácter autosómico recesivo. Se han identificado al menos 13 genes distintos para la enfermedad.
- Inicio de pancitopenia entre los cinco y 10 años de edad.
- Relación frecuente con otras anomalías congénitas (p. ej., pigmentación de la piel, baja estatura, microcefalia, defectos esqueléticos, hipoplasia genital y defectos rectales).
- Diversos defectos cromosómicos (roturas, reordenamientos, intercambios y endoreduplicaciones) en linfocitos cultivados expuestos a diepoxibutano (DEB). Esto se usa como prueba diagnóstica.
- Mayor número de roturas cromosómicas por célula después de cultivo con agentes alquilantes.
- Mayor incidencia de leucemia aguda y tumores sólidos.

Por lo regular hay cierta respuesta al tratamiento con andrógenos y corticosteroides. El trasplante de médula ósea alogénico cura casi siempre la anemia aplásica, pero no impide la aparición de tumores sólidos.

anemia aplásica si se inhala en dosis suficiente; queroseno, tetracloruro de carbono y determinados insecticidas, como DDT y clordano, también pueden ocasionar aplasia medular.

Puede ocurrir anemia aplásica después de una sola dosis grande de radiación de cuerpo entero (p. ej. durante explosiones atómicas o accidentes de radiación). También se ha observado en el pasado después de radioterapia repetida de la columna vertebral en pacientes con espondilitis anquilosante.

La anemia aplásica grave, casi siempre con mal pronóstico, raras veces se presenta en niños y adultos jóvenes unas 10 semanas después de un episodio de hepatitis aguda no A, no B y no C. La aplasia medular también es una complicación rara de la infección por el virus de Epstein-Barr.

Los linfocitos T de algunos pacientes con anemia aplásica adquirida inhiben la proliferación *in vitro* de colonias hematopoyéticas a partir de médula ósea autóloga y alogénica. Esta observación, junto con la respuesta de casi 50% de los pacientes a la globulina antilinfocito, indica que en varios casos intervienen mecanismos autoinmunitarios en al menos la persistencia de la aplasia, si no en su inicio.

Fisiopatología

Al parecer, pancitopenia y aplasia medular son consecuencia de daño de las células madre hematopoyéticas multipotentes, lo que altera su

autorrenovación (páginas 1 y 2) y causa agotamiento de células madre. Este daño puede deberse a algunos fármacos o virus o a mecanismos inmunitarios de mediación celular. También se ha considerado la posibilidad de que el defecto primario sea daño de células del estroma (microambiental), pero es improbable en la mayoría de los casos debido al éxito del trasplante de células madre.

Manifestaciones clínicas

A todas las edades ocurre tanto anemia aplásica idiopática como secundaria. El inicio es con frecuencia insidioso pero puede ser agudo. Entre los síntomas figuran los siguientes:

- Lasitud, debilidad y disnea a causa de anemia
- Manifestaciones hemorrágicas como resultado de la trombocitopenia
- Fiebre e infecciones recurrentes a consecuencia de neutropenia

Entre las manifestaciones hemorrágicas se incluyen epistaxis, sangrado gingival, menorragia, sangrado en las vías digestivas y urinarias, equimosis y petequias. La gravedad de los síntomas es variable y depende de la gravedad de las citopenias. En pacientes con neutropenia y trombocitopenia graves, infecciones fulminantes (p. ej. neumonía) y hemorragia cerebral son causas de muerte comunes. En la anemia aplásica secundaria, los síntomas pueden aparecer varias semanas o meses (e incluso uno o más años) después de suspender la exposición al fármaco o compuesto químico causales. La esplenomegalia es rara en la anemia aplásica y si el bazo es palpable deben considerarse diagnósticos alternos.

Datos hematológicos

Hay una anemia normocrómica o macrocítica relacionada con un recuento absoluto bajo de reticulocitos. El recuento plaquetario es a menudo menor de $100 \times 10^9/L$ y puede ser muy bajo. Por lo general hay neutropenia y monocitopenia en alguna etapa de la enfermedad. Algunos pacientes también tienen un bajo recuento linfocítico absoluto. Se registra un notable incremento de las concentraciones séricas y urinarias de eritropoyetina.

Es común observar fragmentos medulares notablemente hipocelulares en frotis de médula ósea y la mayor parte del volumen de estos fragmentos consiste en adipocitos (figura 13-1). Las células hematopoyéticas de todos los tipos, incluidos megacariocitos, están disminuidas o ausentes, y en la anemia aplásica grave la mayor parte de las células observadas corresponde a plasmocitos,

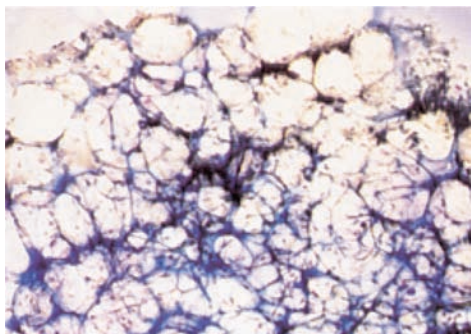


Figura 13-1. Fragmento de médula ósea muy hipocelular de un paciente con anemia aplásica. Sólo hay unas cuantas células hematopoyéticas residuales; la mayor parte del fragmento consta de adipocitos.

linfocitos y macrófagos. Las células eritropoyéticas residuales son morfológicamente anormales. Aunque la médula suele ser hipocelular, contiene algunos focos de celularidad normal o incluso aumentada. En consecuencia, incluso en individuos con anemia aplásica grave, la aspiración de médula ósea proporciona en ocasiones fragmentos normocelulares o hipercelulares. A fin de obtener un cálculo confiable de la celularidad medular, es esencial examinar cortes histológicos de una biopsia con trépano de la cresta iliaca (figura 13-2). Esto no sólo aporta un volumen más grande de médula ósea para estudio que un solo aspirado de médula ósea, sino también posibilita la detección de focos de células leucémicas, células de mieloma o células de carcinoma, si están presentes.

Algunos pacientes con anemia aplásica adquirida sufren el defecto eritrocítico observado en la hemoglobinuria paroxística nocturna (página 34), con o sin hemoglobinuria. Algunos pacientes sufren una leucemia aguda terminal.



Figura 13-2. Corte de una muestra de biopsia con trépano de la médula ósea de un paciente con anemia aplásica que revela notable hipocelularidad (hematoxilina y eosina).

Cuadro 13-2. Causas de pancitopenia

En particular por falla en la producción de células

Infiltración de la médula ósea: leucemia, mieloma, carcinoma, mielofibrosis, trastornos del almacenamiento de lípidos, osteopetrosis

Deficiencia grave de vitamina B12 o folato

Síndromes mielodisplásicos

Infección por VIH

Anemia aplásica o hipoplásica

Sobre todo por aumento de la destrucción periférica de células

Esplenomegalia

Infección abrumadora

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Hemoglobinuria paroxística nocturna*

Nota: *en algunos casos también está alterada la producción de células por hipoplasia de la médula ósea.

Diagnóstico

Deben considerarse otras causas de pancitopenia (en particular leucemia) y excluirse antes de establecer un diagnóstico de anemia aplásica. Las causas de pancitopenia se resumen en el cuadro 13-2.

Pronóstico

Los pacientes que tienen anemia aplásica adquirida tanto idiopática como secundaria presentan una evolución clínica muy variable. Alrededor de 15% de ellos tiene una enfermedad grave desde el principio y muere en los tres meses que siguen al diagnóstico. De manera global, hasta 50% de los casos perece en los 15 meses posteriores al diagnóstico y 70% en los cinco años siguientes. Sólo alrededor de 10% logra la recuperación hematológica completa. Si un sujeto sobrevive más de 18 meses, hay probabilidad razonable de supervivencia prolongada y recuperación completa. Entre las características de pronóstico adverso se incluyen recuento plaquetario menor de $20 \times 10^9/L$, recuento de neutrófilos menor de $0.2 \times 10^9/L$ y recuento de reticulocitos menor de $10 \times 10^9/L$, así como hipocelularidad notable de la médula ósea.

Tratamiento

Si se identifica como causa un fármaco o agente químico, se suspende de inmediato la exposición a él. Cuando sea necesario se suministran cuidados

paliativos como transfusiones de eritrocitos y administración de antibióticos; la magnitud de los cuidados paliativos requeridos depende del grado de citopenia. Las transfusiones de plaquetas sólo están indicadas si la hemorragia se convierte en un problema grave, ya que las transfusiones plaquetarias repetidas ocasionan aloinmunización y pierden eficacia con administraciones sucesivas.

El trasplante de médula ósea está indicado cuando se diagnostica a pacientes menores de 40 años con anemia aplásica grave (es decir, que tienen las características pronósticas adversas antes mencionadas), en particular si se dispone como donador de un hermano con compatibilidad de HLA. Se observa supervivencia a largo plazo en 60 a 80% de los casos; el rechazo del injerto es más común en la anemia aplásica que en otros trastornos. Los pacientes que no reciben trasplante pueden beneficiarse del tratamiento con globulina antitimocito (ATG), ciclosporina A, metilprednisolona, andrógenos o el esteroide anabólico oximetolona (que causa menos virilización en mujeres que los andrógenos). Se ha demostrado que los regímenes inmunosupresores combinados son más eficaces que el tratamiento con un solo fármaco. La adición de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) también ha tenido resultados alentadores. La supervivencia global para pacientes con anemia aplásica grave ha mejorado en grado considerable y en la actualidad es mayor de 70% a cinco años.

Aplasia eritrocítica pura

En raras ocasiones, la aplasia o la hipoplasia grave afectan sólo a las células eritropoyéticas. Los individuos con esta anomalía tienen anemia y reticulocitopenia junto con recuentos normales de leucocitos y plaquetas.

En el cuadro 13-3 se enumeran las causas de la aplasia eritrocítica pura. En la rara forma congénita (anemia de Diamond-Blackfan) aparece casi siempre anemia en la lactancia, y se relaciona con diversas malformaciones congénitas, incluidos defectos craneofaciales, de los pulgares y las extremidades superiores. Alrededor de la cuarta parte de los casos tiene una mutación en el gen que codifica la proteína ribosómica S19.

La aplasia eritrocítica pura adquirida puede presentarse como un trastorno autolimitado agudo (p. ej., cuando sigue a una infección por parvovirus B19) o un trastorno crónico. La reticulocitopenia que sigue a la infección por el parvovirus B19 en individuos normales no reduce en grado significativo los valores de hemoglobina porque los eritrocitos sobreviven todo ese largo lapso [recuadro 13-2]. En pacientes con anemia hemolítica en que la

Cuadro 13-3. Causas de aplasia eritrocítica pura

Congénitas

Síndrome de Diamond-Blackfan (eritroblastopenia congénita o eritrogénesis imperfecta)

Adquiridas

Idiopática

Por infecciones virales: parvovirus B19 (página 28), virus de Epstein-Barr, hepatitis

Por fármacos y sustancias químicas: fenitoína sódica, azatioprina, eritropoyetina, benceno

Tumores tímicos

Cánceres linfoides: leucemia linfocítica crónica, linfoma

Otras enfermedades malignas: carcinoma de bronquios, mama, estómago y glándula tiroidea

Trastornos autoinmunitarios: LES, artritis reumatoide

supervivencia de los eritrocitos es reducida (p. ej., anemia drepanocítica), la infección por parvovirus causa anemia grave, que puede poner en peligro la vida. Los pacientes con esta complicación se presentan con acusada palidez, escleróticas blancas (normalmente amarillas en la hemólisis crónica) y otros síntomas de anemia grave.

Es posible que en algunos pacientes con aplasia eritrocítica pura crónica (p. ej., los que tienen timoma, leucemia linfocítica crónica o trastornos autoinmunitarios) subyazcan a la aplasia mecanismos inmunitarios, tanto celulares como humorales. Una pequeña cantidad de pacientes con insuficiencia renal a la que se ha administrado eritropoyetina recombinante humana subcutánea ha adquirido aplasia eritrocítica. Se piensa que el mecanismo refleja el desarrollo de anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina.

Algunos pacientes con aplasia eritrocítica pura crónica reaccionan a fármacos inmunosupresores como corticoesteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A o globulina antitimocito. Los sujetos con infección persistente por parvovirus reaccionan a inyecciones intravenosas de inmunoglobulina.

Recuadro 13-2. Parvovirus B19

El parvovirus B19 ingresa en las células progenitoras eritrocíticas (al unirse al antígeno de grupo sanguíneo P), se multiplica dentro de esas células y las daña. En la mayoría de los pacientes, la infección y la eritroblastopenia son transitorias, pero en pacientes con determinados trastornos inmunitarios congénitos y adquiridos la infección y la aplasia eritrocítica persisten.

Hemostasia, sangrado anormal y anticoagulación

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Conocer la función de las plaquetas y la relación entre el recuento plaquetario en sangre periférica y la magnitud del sangrado anormal
- ✓ Identificar las enfermedades relacionadas con (i) falla en la producción de plaquetas y (ii) acortamiento del lapso de vida de las plaquetas, en especial púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI)
- ✓ Conocer la principal secuencia de sucesos en las vías de la coagulación
- ✓ Comprender la fibrinólisis normal y los principios del tratamiento fibrinolítico
- ✓ Manejar los principios subyacentes al tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y tiempo de trombina (TT)
- ✓ Delinear los principios de la investigación de un paciente con sospecha de un trastorno de la hemostasia
- ✓ Reconocer modo de herencia, presentación clínica, método diagnóstico y principios terapéuticos de hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B (deficiencia de factor IX) y enfermedad de von Willebrand (EVW)
- ✓ Identificar los efectos de deficiencia de vitamina K y hepatopatía en los mecanismos de coagulación
- ✓ Explicar las alteraciones en los mecanismos hemostáticos y fibrinolíticos relacionadas con la coagulación intravascular diseminada (CID) y sus causas
- ✓ Comprender los principios del tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y warfarina, y conocer el control de laboratorio de ese tratamiento
- ✓ Describir los mecanismos anticoagulantes naturales en la sangre y algunos de los estados protrombóticos (trombofilia)

Hemostasia normal

La cesación del sangrado después de traumatismo de vasos sanguíneos se debe a tres procesos: (i) contracción de las paredes vasculares; (ii) formación de un tapón de plaquetas en el sitio de rotura de la pared vascular; y (iii) formación de un tapón de fibrina. El coágulo se forma dentro y en derredor de los agregados plaquetarios y

tiene como resultado un tapón hemostático firme. La importancia relativa de esos tres procesos probablemente varía de acuerdo con el tamaño de los vasos afectados. En consecuencia, en el sangrado por una herida menor, la formación de un tapón hemostático es suficiente, mientras que en vasos grandes la contracción de la pared vascular también participa en la hemostasia. El tapón inicial consiste casi del todo en plaquetas,

pero es friable y debe estabilizarse después por la formación de fibrina.

Clasificación de los defectos hemostásicos

La acción de las plaquetas y el mecanismo de coagulación están entrelazados de forma estrecha para impedir el sangrado. Sin embargo, es conveniente considerar que los defectos de la hemostasia que ocasionan sangrado se deben a alteraciones en uno de tres procesos:

1. Trombocitopenia (recuento plaquetario bajo) (la causa más común)
2. Funcionamiento plaquetario anormal
3. Disfunción del mecanismo de coagulación (la segunda causa más frecuente)

Muchas veces puede realizarse una distinción clínica entre el sangrado por trastornos de la coagulación y la hemorragia por menor número de plaquetas. Los sujetos con problemas de la coagulación se presentan con sangrado en tejidos profundos, esto es, músculos o articulaciones. Los individuos con deficiencia de plaquetas acuden casi siempre al médico con sangrado mucocutáneo, esto es, en la piel y las superficies epiteliales de nariz, útero y otros órganos. Las hemorragias dentro de la piel son petequias, menores de 1 mm de diámetro (figura 14-1), y equimosis, de tamaño muy variable pero mayores que las primeras (figura 14-2). Otra distinción clínica útil señala que el sangrado persiste más allá del momento de la lesión en el caso de deficiencia plaquetaria, dado que la cantidad de plaquetas es insuficiente para formar un tapón apropiado, en tanto que en las alteraciones de la coagulación el sangrado inicial puede cesar en un tiempo normal porque se forman tapones de plaquetas de manera adecuada; empero, en virtud de la incapacidad de formar un coágulo normal, el tapón de plaquetas no se estabiliza por la formación de fibrina y se desintegra después; el resultado es una hemorragia prolongada de inicio tardío. La distinción clínica de ningún modo es completa, ya que algunas veces se descubre hemorragia profunda en la deficiencia plaquetaria y, por otro lado, es posible una hemorragia superficial en alteraciones de la coagulación.

Se pueden presentar petequias, equimosis y sangrado desde otros sitios cuando la concentración de plaquetas desciende por abajo de $50 \times 10^9/L$. A valores de 20 a $50 \times 10^9/L$, los síntomas más comunes son petequias, equimosis y epistaxis, pero por debajo de $20 \times 10^9/L$ es cada vez más común la hemorragia masiva (melena, hematemesis, hematuria). Sin embargo, existe gran variación en el



Figura 14-1. Múltiples hemorragias puntiformes (petequias) en las piernas de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

vínculo entre recuento plaquetario y hemorragia en pacientes individuales.

Plaquetas

Morfología y lapso de vida

Las plaquetas son células discoidales no nucleadas que contienen gránulos (2 a $3 \mu m$ de diámetro) y se forman en la médula ósea por la fragmentación del citoplasma megacariocítico. Su concentración en la sangre normal es de 150 a $450 \times 10^9/L$.

La membrana plasmática de una plaqueta contiene glucoproteínas (GP), que son importantes para la interacción de las plaquetas entre sí y con el tejido conectivo subendotelial. Entre esas glucoproteínas figuran GP Ia y VI, que se unen a colágeno; GP Ib, que se une a factor de von Willebrand (VWF); y GP IIb/IIIa, que se une a fibrinógeno. La membrana plaquetaria está muy invaginada para formar un sistema canalicular conectado con la superficie a través del cual se libera el contenido de los gránulos plaquetarios. Otro sistema membranoso intracelular conocido como sistema tubular denso es rico en



Figura 14-2. Equimosis grandes en ambos brazos de una mujer con PTI.

calcio, ácido araquidónico unido a fosfolípido, fosfolipasa A₂ (que moviliza ácido araquidónico), ciclooxygenasa y tromboxano sintasa, y es el principal sitio de síntesis de prostaglandina y tromboxano. La plaqueta también contiene microfilamentos contráctiles, una banda ecuatorial de microtúbulos que interviene en el mantenimiento de la forma discoidea normal y dos tipos principales de gránulos ultraestructuralmente indefinibles. Los gránulos α , los más numerosos, contienen factor plaquetario 4 (factor neutralizante de heparina), factor de crecimiento derivado de plaquetas (que estimula la mitosis en células de músculo liso vascular), VWF y fibrinógeno. El contenido de los gránulos densos (gránulos δ) incluye trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), 5-hidroxitriptamina (que causa vasoconstricción) y calcio.

El lapso de vida de las plaquetas se ha determinado tras marcar plaquetas *in vitro* con cromo radiactivo (⁵¹Cr) y estudiar su destino después de reinyectarlas en la circulación; se aproxima a 10 días.

Fisiología

La principal función de las plaquetas es formar un tapón hemostático en sitios lesionados del endotelio vascular. Primero se adhieren al colágeno subendotelial expuesto (a través de GP Ia y VI) y VWF (mediante Gp Ib). Luego de 1 o 2 s de adhesión, las plaquetas cambian de forma, de discoidal a una más redondeada, con espículas que favorecen la interacción plaqueta-plaqueta, y también liberan el contenido de sus gránulos (reacción de liberación plaquetaria); la más importante de las sustancias liberadas es ADP. Las plaquetas también reciben estímulo para producir la prostaglandina tromboxano A₂ a partir de ácido araquidónico derivado de la membrana celular. La liberación de ADP a partir de tromboxano A₂ induce la interacción de otras plaquetas con las plaquetas adhesivas y entre sí (agregación plaquetaria secundaria), lo que da lugar a la formación de un tapón plaquetario (hemostasia primaria). En la superficie de las plaquetas activadas, la GP IIb/IIIa sufre un cambio conformacional a fin de crear sitios de unión para fibrinógeno, que participa en la adhesión mutua de las plaquetas para formar agregados. Los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, aniónicos, también se exteriorizan, lo cual establece una superficie procoagulante en la cual ocurren reacciones importantes de la vía de la coagulación. La prostaciclina liberada por células de músculo liso endotelial y vascular inhibe la agregación plaquetaria y de este modo puede limitar la magnitud del tapón de plaquetas. Mientras que el tromboxano A₂ es un potente vasoconstrictor, la prostaciclina es un potente vasodilatador.

En el sitio de la lesión se expresa factor tisular (TF), y el complejo TF-VIIa inicia la formación de

un tapón de fibrina dentro del tapón de plaquetas y a su alrededor (hemostasia secundaria). Los fosfolípidos aniónicos expuestos en la superficie de las plaquetas agregadas hacen posible la unión de las proteínas dependientes de vitamina K (factores II, IX y X) y los cofactores V y VIII, con lo que incrementan en grado considerable la velocidad de la reacción de coagulación en la superficie de la plaqueta y en su entorno. Las plaquetas también se encargan de la contracción del coágulo de fibrina una vez que se forma.

Pruebas del funcionamiento plaquetario

Tiempo de sangrado

Esta prueba era frecuente con anterioridad. El tiempo de sangrado se determina al practicar pequeñas heridas en la piel del antebrazo después de aplicar un manguito de esfigmomanómetro en el brazo e insuflarlo a 40 mm Hg; a continuación se mide el tiempo promedio que transcurre hasta que el sangrado cesa. La prueba tiene escasas sensibilidad y especificidad para detectar anomalías del funcionamiento plaquetario, es un predictor deficiente del sangrado por operaciones e intervenciones traumáticas, y en gran medida se ha abandonado.

PFA-100

El tiempo de sangrado se ha sustituido sobre todo por una cuantificación *in vitro* de la homeostasis primaria mediante una máquina llamada PFA-100. Las plaquetas se hacen pasar por una membrana cubierta con colágeno y ADP o adrenalina, y se mide el tiempo necesario para que el flujo cese. Algunos recurren a esta prueba para descartar un defecto plaquetario cuando la probabilidad anterior a la prueba es baja, pero puede ser normal en algunos trastornos plaquetarios, y se requieren estudios de agregación plaquetaria si existe la posibilidad de un defecto de las plaquetas, incluso si los tiempos hasta el cierre de PFA son normales.

Estudios de agregación plaquetaria

Se ha descrito un gran número de pruebas *in vitro* del funcionamiento plaquetario, pero la más común es la agregometría de transmisión de luz, en la cual se estudia la agregación de plaquetas después de añadir sustancias como ADP, adrenalina, araquidonato, colágeno y ristocetina al plasma rico en plaquetas. La agregación provoca un incremento de la luz transmitida a través de la muestra y la prueba se

efectúa con equipo especial capaz de registrar de manera continua la transmisión de luz.

Púrpura trombocitopénica y no trombocitopénica

“Púrpura” es el término colectivo para referirse al sangrado dentro de la piel o las membranas mucosas. Los pacientes con púrpura pueden clasificarse en los que tienen recuento plaquetario bajo (trombocitopénicos) o normal (no trombocitopénicos). El grupo no trombocitopénico puede subdividirse en aquellos pacientes con defectos cualitativos de las plaquetas y los que tienen defectos vasculares. Estos últimos constituyen un grupo diverso que incluye a los que padecen trastornos congénitos como telangiectasia hemorrágica hereditaria (figura 14-3) y síndrome de Ehlers-Danlos, y enfermedades adquiridas como púrpura de Henoch-Schönlein (una vasculitis) y escorbuto.

Causas de trombocitopenia

Los mecanismos que causan trombocitopenia son:

- • Falla en la producción de plaquetas a partir de los megacariocitos.
- • Reducción del lapso de vida de las plaquetas.
- • Aumento de la acumulación de plaquetas en un bazo crecido.

La distinción entre las dos primeras de estas posibilidades puede realizarse al determinar el número de megacariocitos en un aspirado medular o una muestra de biopsia por trépano de la médula ósea.



Figura 14-3. Malformaciones vasculares (púrpuras rojizas) de los labios de un paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria; tales lesiones se encuentran en todo el cuerpo y aumentan en número con la edad. Este raro trastorno se hereda como una característica autosómica dominante y puede ocasionar hemorragia gastrointestinal recurrente y anemia ferropénica crónica.

Las causas de la trombocitopenia se presentan en el cuadro 14-1.

Falla en la producción de plaquetas

En caso de escasez o ausencia total de megacariocitos, puede presuponerse que la producción de plaquetas está afectada. Los frotis de médula ósea pueden revelar además otras características que indican la naturaleza de la enfermedad si aún no se obtienen pruebas a partir de la sangre periférica. Por lo tanto, puede haber una aplasia generalizada de la médula ósea (anemia aplásica) o un decremento selectivo de los megacariocitos causado por determinados fármacos (p. ej., clorotiazidas, tolbutamida), alcoholismo y ciertos virus (p. ej., virus de Epstein-Barr, sarampión, varicela, citomegalovirus). Otra causa de menor producción de plaquetas es infiltración notable de la médula ósea por

Cuadro 14-1. Algunas causas de trombocitopenia

Producción insuficiente de plaquetas

Anemia aplásica

Fármacos

Virus

Mielodisplasia

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Infiltración de la médula ósea (carcinoma, leucemia, linfoma, mieloma, mielofibrosis, enfermedades del almacenamiento como enfermedad de Gaucher, osteopetrosis)

Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12 o folato

Trombocitopenia hereditaria (p. ej., trombocitopenia con ausencia de radios, síndrome de plaquetas grises, síndrome de Bernard-Soulier, síndrome de Wiskott-Aldrich)

Acortamiento del lapso de vida de las plaquetas

Inmunitarias

Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (idiopática)

Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria secundaria (LES y otras collagenopatías, linfoma, leucemia linfocítica crónica, infección por VIH)

Fármacos

Púrpura postransfusión

Trombocitopenia aloinmunitaria neonatal

Púrpura trombocitopénica trombótica (microangiopatía)

No inmunitarias

Coagulación intravascular diseminada (página 127)

Aumento de la acumulación esplénica

células malignas (p. ej., en leucemia, linfoma, mieloma y carcinoma) o por tejido fibroso. La producción de plaquetas también puede disminuir en pacientes con cifras normales o aumentadas de megacariocitos en presencia de megacariocitopenia ineficaz, como ocurre en la deficiencia grave de vitamina B12 o folato o en síndromes mielodisplásicos.

Reducción de la supervivencia plaquetaria

Si los megacariocitos abundan en la médula ósea, entonces la trombocitopenia se debe casi siempre a un ritmo excesivo de eliminación de plaquetas de la circulación periférica. En la mayor parte de los casos, la destrucción se debe a autoanticuerpos unidos a la superficie de las plaquetas, y la enfermedad se denomina púrpura trombocitopénica (auto) inmune (PTI). En ocasiones se debe a consumo intravascular de plaquetas por CID o anemia hemolítica microangiopática (p. ej., púrpura trombocitopénica trombótica [PTT] o el síndrome urémico hemolítico).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI)

La PTI se caracteriza por petequias (figura 14-1), equimosis (figura 14-2), sangrado espontáneo de membranas mucosas y reducción del recuento plaquetario (sin neutropenia o, por lo regular, anemia). La enfermedad se presenta en las formas aguda y crónica. Antes se pensaba que el mecanismo patogénico se relacionaba con autoanticuerpos IgG que acortaban el lapso de vida de las plaquetas por destrucción prematura en el bazo. Ahora se acepta que se trata de mecanismos más complejos en los cuales intervienen producción alterada de plaquetas y efectos mediados por linfocitos T.

Manifestaciones clínicas

PTI aguda

Ésta se observa a todas las edades pero es más común antes de los 10 años. Dos tercios de los pacientes tienen el antecedente de una infección viral común de la niñez (p. ej., infección de vías respiratorias superiores, varicela, sarampión) dos o tres semanas antes de la púrpura. Los recuentos plaquetarios son a menudo menores de $20 \times 10^9/L$. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad tiene evolución autolimitada de dos a cuatro semanas, pero en alrededor de 20% se torna crónica; es decir, dura más de seis meses. El trastorno casi siempre es autolimitado cuando existe el antecedente de infección. La mortalidad es baja; el principal peligro proviene de sangrado intracraneal.

PTI crónica

Se desarrolla con más frecuencia en el periodo de 15 a 50 años de edad; tiene mayor incidencia en mujeres que en varones. La forma crónica no es casi nunca grave y la mortalidad es baja; por lo general, los recuentos plaquetarios se encuentran entre 20 y $80 \times 10^9/L$. Es rara la curación espontánea y la enfermedad se caracteriza por recaídas y remisiones. Alrededor de un tercio de los pacientes con PTI crónica tiene petequias y equimosis como únicos signos de presentación. El resto también tiene sangrado de los siguientes sitios en orden decreciente de frecuencia: nariz, encías, vagina (menorragia) y vías digestivas y renales. Ocurre hemorragia cerebral en alrededor de 3%. Como regla general, el bazo no es palpable.

Diagnóstico

En niños con las manifestaciones clínicas apropiadas, trombocitopenia aguda y una biometría hemática por lo demás normal (es decir, sin indicios de leucemia aguda) puede diagnosticarse PTI aguda sin aspirado de médula ósea. El diagnóstico de PTI crónica también se basa en manifestaciones clínicas y exclusión de otras causas de trombocitopenia, y no suele requerir aspirado de médula ósea. En la PTI, los megacariocitos de la médula ósea son normales o están aumentados en número (hasta en un factor de cuatro u ocho) y tamaño. La ausencia o reducción de los megacariocitos descarta la enfermedad. Un aspirado de médula ósea también sirve para excluir otras causas de trombocitopenia, como anemia aplásica, leucemia o infiltración de la médula ósea por células de carcinoma, linfoma o mieloma. También debe descartar trombocitopenia por fármacos.

Tratamiento

PTI aguda

Más de 80% de los pacientes se recupera sin tratamiento alguno. Los corticosteroides se administran de manera amplia: incrementan el recuento plaquetario y de este modo reducen la duración de la trombocitopenia. Las dosis altas de inmunoglobulina (Ig) intravenosa inducen un rápido aumento del recuento plaquetario y se administran, con o sin corticosteroides, a niños con trombocitopenia grave o hemorragia que pone en peligro la vida.

PTI crónica

Por lo regular no se requiere tratamiento en pacientes con recuentos plaquetarios mayores de 30 a $50 \times 10^9/L$ que no presentan sangrado espontáneo de consideración. El tratamiento con dosis altas de corticosteroides eleva el recuento plaquetario a más de $50 \times 10^9/L$ y, las más de las veces, a más de $100 \times 10^9/L$ en dos tercios de los pacientes con PTI crónica.

En los adultos se inicia a menudo prednisona en dosis de 60 mg/día, que se reduce de manera gradual en cuanto se alcanza la remisión, o después de cuatro semanas. Sin embargo, en sólo un tercio de los pacientes que al principio experimentaron remisión completa ésta se conserva a largo plazo.

Se ha recurrido a esplenectomía y una gran cantidad de fármacos como tratamiento de segunda línea. Alrededor de 75% de los pacientes experimenta una respuesta completa a la esplenectomía, por lo regular en una semana. Sin embargo, 10 a 15% de éstos recaen después de un tiempo.

Se han utilizado azatioprina, ciclofosfamida, danazol, dapsona, ciclosporina A, mofetil micofenolato y rituximab, en particular en enfermos que no reaccionan a la esplenectomía.

Se ha descubierto que las dosis elevadas de IgG intravenosa (p. ej., 1 g/kg/día por dos días) también incrementan el recuento de plaquetas a más de $50 \times 10^9/L$ en 80% de los pacientes con PTI crónica y a valores normales en más de 50%. Sin embargo, el aumento es casi siempre transitorio; la cifra vuelve a los valores anteriores al tratamiento en dos a seis semanas. Es probable que la IgG actúe al interferir en la destrucción plaquetaria e inhibir la unión del fragmento Fc de los anticuerpos IgG en la superficie de la plaqueta a receptores de Fc en los macrófagos. Es posible que la IgG anti-D (en pacientes Rhesus D+) funcione del mismo modo.

En fechas más recientes se ha demostrado en estudios clínicos la eficacia de los agonistas del receptor de trombopoyetina (Romiplostin).

Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria secundaria

Una trombocitopenia autoinmune puede preceder en varios años a otras manifestaciones de LES, y complicar la evolución de éste, otros trastornos autoinmune, linfoma y leucemia linfocítica crónica. Los individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pueden sufrir trombocitopenia autoinmune o inmunitaria (causada por inmunocomplejos) mucho antes de presentar otras características distintivas.

Trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos

Algunos fármacos como heparina, sales de oro, quinina, quinidina, sulfonamidas y penicilina acortan el lapso de vida de las plaquetas en una pequeña proporción de los receptores por un mecanismo inmunitario. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) reviste particular importancia. Se forman anticuerpos contra el complejo heparina:factor plaquetario 4 (PF4) y luego se unen al FcγR plaquetario, de tal modo que producen

activación de plaquetas, trombocitopenia y, en algunos casos, trombosis de apariencia paradójica.

Otras trombocitopenias inmunológicas

En el raro trastorno conocido como púrpura posttransfusión se produce trombocitopenia grave cinco a ocho días después de una transfusión, a consecuencia de la destrucción de las plaquetas del receptor. En el suero hay aloanticuerpos específicos de plaquetas, pero es incierta la explicación del hecho de que se destruyan las propias plaquetas del sujeto.

Puede ocurrir trombocitopenia alloimmune neonatal transitoria pero potencialmente grave en lactantes de madres sanas. La madre produce aloanticuerpos IgG contra un antígeno específico de plaquetas fetal que no se encuentra en las plaquetas maternas y se hereda del padre; estos anticuerpos cruzan la placenta y dañan plaquetas fetales (de manera análoga a lo observado en la enfermedad hemolítica del neonato).

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

En individuos sanos, una proteasa que escinde VWF (ADAMTS 13) rompe el enlace peptídico Tyr 842-Met 843 en el VWF para producir el perfil multimérico característico. En ausencia de la proteasa, se liberan multímeros del VWF ultralargos que causan agregación plaquetaria y la enfermedad conocida como "púrpura trombocitopénica trombótica" (PTT). La PTT recurrente familiar se debe a la herencia autosómica recesiva de una deficiencia de proteasa. La PTT esporádica se debe a un autoanticuerpo IgG contra la proteasa. Se trata de una enfermedad grave caracterizada por trombos plaquetarios arteriales generalizados que provocan fragmentación de eritrocitos, trombocitopenia, síntomas neurológicos y deterioro renal. Es importante establecer este diagnóstico porque sin tratamiento la mortalidad es de 90%, pero puede reducirse con el inicio expedito de intercambio plasmático. El síndrome urémico hemolítico es un trastorno al parecer similar que afecta a lactantes, niños pequeños y ancianos, en el cual los trombos arteriales se forman de manera predominante en los riñones; en algunos pacientes, la enfermedad sigue a un brote de diarrea causado por *Escherichia coli* productora de verotoxina o *Shigella dysenteriae* productora de toxina shiga. No se debe a deficiencia de ADAMTS 13 y no reacciona al intercambio plasmático.

Aumento del depósito esplénico

Un bazo normal contiene en su microcirculación alrededor de 30% de todas las plaquetas; las plaquetas

en el depósito esplénico se intercambian libremente con las que se encuentran en la circulación general. El secuestro de plaquetas por el bazo aumenta con el tamaño del órgano, de tal modo que en pacientes con esplenomegalia moderada a masiva puede contener 50 a 90% de todas las plaquetas sanguíneas, con el resultado de trombocitopenia. Otro factor que contribuye a la trombocitopenia en pacientes con esplenomegalia es aumento del volumen plasmático.

Anomalías del funcionamiento plaquetario

Adquiridas

Después de la ingestión de ácido acetilsalicílico (ASA) y otros fármacos antiplaquetarios se observa un defecto adquirido del funcionamiento de las plaquetas. El ASA actúa al acetilar de manera irreversible a la ciclooxigenasa, lo cual inhibe la síntesis de tromboxano A_2 , con ulterior decremento de la agregación plaquetaria. El efecto de una sola dosis de ASA puede detectarse durante una semana (es decir, hasta que la mayor parte de las plaquetas presentes en el momento de ingerir el ASA se sustituye por otras recién formadas). El clopidogrel bloquea de manera irreversible al receptor de ADP (P2Y₁₂) en la membrana celular plaquetaria.

Otras causas de anomalía adquirida del funcionamiento plaquetario son trastornos mieloproliferativos crónicos, síndromes mielodisplásicos, paraproteinemias (p. ej., mieloma o macroglobulinemia de Waldenström) y uremia.

Hereditarias

Enfermedad de Glanzmann

Éste es un trastorno raro pero grave de las plaquetas causado por falta de receptores de glucoproteína IIb/IIIa. La herencia es autosómica recesiva y las plaquetas son normales en morfología y número.

Enfermedad de Bernard-Soulier

Es un trastorno plaquetario secundario a la ausencia de receptores de glucoproteína Ib. La herencia es autosómica recesiva. Las plaquetas son más grandes de lo normal y por lo general el recuento plaquetario es reducido.

Enfermedades por defecto del almacenamiento intraplaquetario

Corresponden a trastornos hereditarios que tienen como resultado gránulos plaquetarios defectuosos.

En la enfermedad por defecto del almacenamiento plaquetario más común, el tipo δ , hay deficiencia de gránulos densos. Puede aparecer sola o en los individuos con síndrome de Hermansky-Pudlak, cuando se combina con albinismo y defectos oculares.

Transfusiones de plaquetas

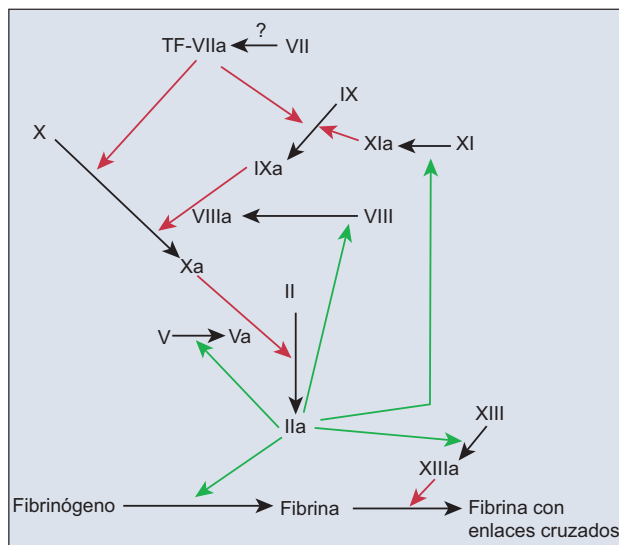
A menudo es posible elevar de modo temporal el recuento de plaquetas con transfusión de éstas. La principal indicación para transfundir plaquetas es hemorragia grave por (i) trombocitopenia debida a decremento de la producción plaquetaria o CID; o (ii) funcionamiento anormal de las plaquetas. También puede estar indicada la transfusión en un paciente con trombocitopenia o funcionamiento plaquetario defectuoso antes de una operación. Otra indicación es la trombocitopenia (plaquetas $<50 \times 10^9/L$) en pacientes que reciben transfusiones sanguíneas masivas; la sangre almacenada por 48 h virtualmente no tiene plaquetas viables. Cuando la trombocitopenia es efecto de destrucción excesiva a causa de anticuerpos plaquetarios, la respuesta a la transfusión es escasa. Las plaquetas se transfunden como concentrados y deben administrarse en el transcurso de los cinco días que siguen a la extracción desde el donador. Para prevenir hemorragia espontánea sólo es necesario mantener los recuentos plaquetarios por arriba de 10 a $20 \times 10^9/L$, dado que la hemorragia grave es rara con cifras mayores.

Mecanismo de regulación normal

Los mecanismos que intervienen en la cascada de la coagulación se dilucidaron en el periodo de 1950 a 1970, en gran medida gracias al trabajo de R.G. MacFarlane y colaboradores. La característica esencial de la cascada es la presencia de varios pasos activados en secuencia. Cada paso se caracteriza por la conversión de un cimógeno (proenzima) en una enzima por la rotura de uno o más enlaces peptídicos, lo que induce un cambio conformacional en la molécula y expone el sitio activo de la enzima.

La secuencia de la coagulación se inicia *in vivo* por acción del factor tisular (TF) expuesto en la superficie de células endoteliales y leucocitos activados y en la mayor parte de las células extravasculares en la zona de daño tisular (figura 14-4). El TF se une al factor VII activado, con lo que forma complejos TF-VIIa; el mecanismo de activación del factor VII es incierto. Los complejos TF-VIIa unen y activan a los factores IX a IXa y X a Xa. El factor IXa activa al factor X. A continuación, el factor Xa se une a la superficie plaquetaria y actúa en la protrombina (factor II) para generar pequeñas cantidades de trombina (factor IIa). Esta vía de generación de trombina

Figura 14-4. Vías participantes en la generación de fibrina después de la activación de la coagulación *in vivo* por TF. El sufijo "a" denota la forma activa de cada factor de la coagulación. Notas para esta figura y las siguientes: flechas verdes, acciones de la trombina; flechas rojas, acciones de otras enzimas activas; flechas azules de trazo discontinuo, inhibición.



se suprime con rapidez por el inhibidor de la vía de factor tisular (TFPI). La pequeña cantidad de trombina generada activa a los cofactores VIII y V y el factor de cinógeno XI, así como a las plaquetas. El factor XIa convierte más factor IX en IXa. El factor VIIIa promueve la actividad del IXa formado por la acción de los complejos TF-VIIa y el factor XIa en el factor IX, y amplifica en gran medida la conversión del factor X en Xa y, en consecuencia, la generación de trombina a partir de protrombina, lo cual amplifica al factor Va. La trombina desprende dos fragmentos peptídicos pequeños con carga negativa (fibrinopéptidos A y B) del fibrinógeno (factor I), con lo que elimina fuerzas repulsivas de la molécula y posibilita que el resto se polimerice y forme la fibra de fibrina. Por último, el factor XIIIa, generado por la activación del factor XIII por trombina, estabiliza y fortalece los polímeros de fibrina al formar enlaces covalentes entre las cadenas de fibrina (puentes glutamina-lisina). Se requiere calcio en varias etapas de la secuencia de coagulación. Las reacciones en que intervienen los factores IXa, VIIIa y X para formar Xa (reacción de la tenasa) y los factores Xa, Va y II para formar IIa (reacción de la protrombinasa) ocurren sobre todo en los fosfolípidos expuestos en la superficie de las plaquetas; la velocidad de reacción en la superficie es considerablemente mayor que en solución. Es por ello que la hemorragia en la trombocitopenia se debe a una falla en la cascada de coagulación, así como a la falta de un tapón de plaquetas.

La magnitud de la generación de trombina es limitada por varios mecanismos anticoagulantes naturales. La trombina se une a trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, y el complejo resultante activa a la proteína C (PC) hasta proteína

C activada (APC), que desactiva a los factores Va y VIIIa en presencia del cofactor proteína S (figura 14-8). Además, la trombina libre se desactiva de manera directa por el inhibidor circulante antitrombina (AT), después de que esta última se une a heparanos en las células endoteliales.

Estudios *in vitro* previos identificaron dos vías o sistemas en la cascada de la coagulación: uno llamado sistema intrínseco, cuyos componentes se hallan en el plasma, y el llamado sistema extrínseco, que consiste en TF, factor VII, factor X (con V como cofactor), factor II y factor I. Se consideró que la secuencia de acción de los factores en el sistema intrínseco era XII, XI, IX (con VIII como cofactor), X (con V como cofactor), II y I, como se ilustra en la figura 14-5. La secuencia de la coagulación se inició *in vitro* con la activación del factor XII. Después de activación limitada, el factor XII convierte la proteína plasmática precalicreína en calicreína, que a su vez activa al factor XII por completo hasta XIIa. Otra proteína plasmática, el cininógeno de alto peso molecular, es un acelerador no enzimático de estas interacciones. El factor XIIa actúa entonces en XI para formar la enzima activa XIa. Ésta no es la vía fisiológica para el inicio de la coagulación *in vivo*, como lo demuestra la ausencia de una tendencia hemorrágica en personas con deficiencia hereditaria del factor XII. Sin embargo, el modelo de sistemas intrínseco/extrínseco es todavía valioso a fin de comprender las pruebas de laboratorio para la coagulación (figura 14-5).

Seis de los sinónimos para los factores aún se encuentran en uso general y es necesario conocerlos. Son globulina antihemofílica (factor VIII), factor de Christmas (factor IX), protrombina y trombina (factores II y IIa) y fibrinógeno (ahora rara vez llamado factor I).

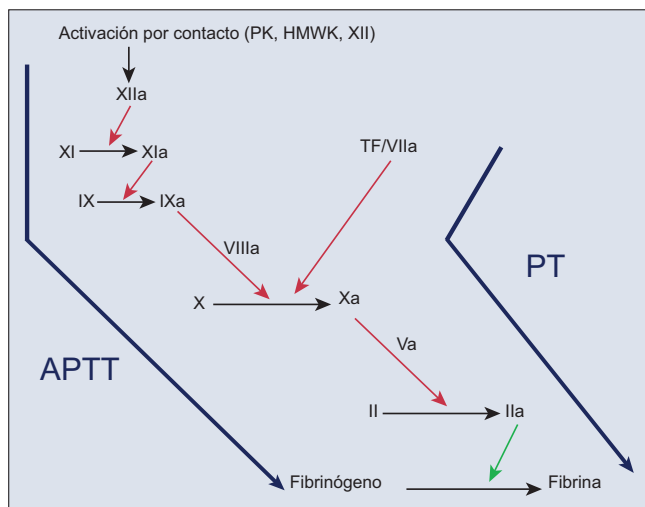


Figura 14-5. Secuencia de la coagulación in vitro inducida por activación por contacto de factor XII o por la adición de factor tisular. El sufijo "a" se refiere a la forma activa de cada factor de la coagulación. El primer caso es la base del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y el segundo del tiempo de protrombina.

Mecanismo fibrinolítico

Después de alcanzar la hemostasia, el cuerpo tiene un mecanismo para la lisis enzimática de coágulos (figura 14-6). La disolución de la fibrina en los llamados productos de degradación de fibrina (PDF) la lleva a cabo la enzima proteolítica plasmática plasmina. Ésta se encuentra en el plasma en una forma inactiva, el plasminógeno, que se sintetiza en el hígado; el plasminógeno se une a fibrina y se convierte en plasmina sobre todo por el activador del plasminógeno tisular unido a fibrina (t-PA), el cual se produce y libera en el endotelio vascular dañado. También se generan pequeñas cantidades de plasmina a partir del plasminógeno por acción de urocinasa, que se produce en mayor medida en las células renales pero también en otros tipos celulares como las células endoteliales. La bradicinina, que se libera del cininógeno de alto peso molecular por la acción de la caliceína, es un potente estimulador de la liberación de t-PA. El plasma contiene un inhibidor de t-PA conocido como inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1).

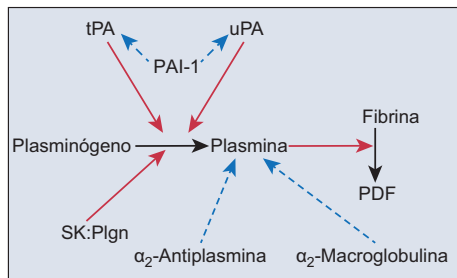


Figura 14-6. Mecanismo fibrinolítico.

La plasmina no es específica para fibrina; también puede degradar otros componentes proteínicos del plasma, como fibrinógeno y los factores de la coagulación Va y VIIIa, y por lo tanto el siguiente mecanismo se presenta para confinar las actividades de la plasmina a la fibrina. Cuando ésta se forma, t-PA y plasminógeno se adsorben de manera específica en la fibrina; el complejo t-PA-plasminógeno tiene alta afinidad por el plasminógeno y lo convierte en plasmina, que digiere la fibrina a la cual está adsorbida. En condiciones normales, cualquier plasmina liberada de la fibrina hacia la circulación se desactiva de inmediato por combinación con los inhibidores plasmáticos derivados del hígado α₂-antiplasmina y α₂-macroglobulina. De este modo, no ocurre la degradación generalizada de fibrinógeno y otras proteínas.

Entre los fármacos trombolíticos disponibles se encuentran urocinasa y t-PAs recombinante, así como activadores no fisiológicos, como estreptocinasa, derivada de determinados estreptococos y el complejo activador del plasminógeno-estreptocinasa anisóilado (APSAC). El t-PAs recombinante (alteplasa, reteplasa y tenecteplasa) y la estreptocinasa son los fármacos de uso más frecuente (por vía intravenosa) para tratar el infarto agudo de miocardio incipiente. Los trombolíticos también son útiles en otros tipos de trombosis.

Pruebas para alteraciones de la coagulación

Existen tres pruebas básicas de uso amplio que se realizan en plasma con escasas plaquetas obtenido por centrifugación:

1. **Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)**, que determina la actividad de los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno (el "sistema intrínseco", figura 14-5).
2. **Tiempo de protrombina (TP)**, que calcula la actividad de los factores VII, X, V, II y fibrinógeno (el "sistema extrínseco", figura 14-5).
3. **Tiempo de trombina**, en el cual se agrega trombina al plasma y se mide el tiempo necesario para que ocurra la coagulación; es prolongado en caso de deficiencia hereditarias o adquirida de fibrinógeno, cuando hay algún defecto hereditario o adquirido en la molécula de fibrinógeno (disfibrinogenemia) o en presencia de heparina o concentraciones elevadas de PDF.

Con base en la figura 14-5 es evidente que las deficiencias de los factores X, V, protrombina (factor II) o fibrinógeno causan prolongación tanto de TTPA como de TP. Los pacientes con hepatopatía o CID que tienen deficiencias adquiridas de varios factores también presentan esa prolongación, al igual que las personas con deficiencias adquiridas de los factores II, VII, IX y X (factores dependientes de vitamina K), a consecuencia del tratamiento con coumarínicos o por deficiencia de vitamina K (página 129). El TP es más sensible que el TTPA para detectar esas deficiencias, debido a la breve sobrevida del factor VII. En el pequeño grupo de sujetos con defectos congénitos de uno de los factores de la coagulación, 80 a 90% tienen hemofilia (deficiencia de factor VIII), 10 a 20% deficiencia de factor IX, y sólo alrededor de 1% deficiencias de uno de los otros ocho factores. En las hemofilias A y B, el TTPA está prolongado y el TP es normal. Al determinar tanto el TTPA como el TP es posible obtener información para identificar dónde se halla la alteración.

Tiempo de tromboplastina parcial activada

Existe una amplia variación en el tiempo necesario para que la sangre venosa entera coagule en un tubo de vidrio a 37°C. Ello se debe a dos factores. Primero, la activación del factor XII por la superficie de vidrio es variable y depende de aspectos como el tipo de vidrio. En segundo lugar, hay variación en las actividades potenciadoras de la coagulación ejercidas por las plaquetas, ya que la cantidad de éstas varía en gran proporción entre los individuos. En la prueba de TTPA, la adición de un fosfolípido (tromboplastina parcial) sustituye a las plaquetas, y la variación en la activación por contacto se suprime en gran medida por la adición de un activador de contacto (como caolín o sílice micronizado). La prueba es fácil de realizar. Se obtiene plasma citratado (el cual no coagula por falta de calcio), se le agrega una mezcla de activador de contacto y fosfolípido

seguida de calcio, y se mide el tiempo necesario para que la mezcla coagule. La prolongación del tiempo de coagulación se debe a menudo a deficiencia de los factores VIII y IX (siempre que un TP normal excluya una deficiencia de factor X en adelante), y la prueba es suficientemente sensible para detectar deficiencias en ambos factores cuando su concentración se reduce a 30% o menos del valor normal; es decir, detecta a los pacientes con hemofilia leve que sólo experimentan sangrado intenso después de intervenciones quirúrgicas menores. Un TTPA prolongado aislado también puede deberse a deficiencia de factor XI, deficiencia de un factor de contacto (factor XII, precalicreína, cininógeno de alto peso molecular), o un anticoagulante lúpico (página 131). Deficiencia de factor de contacto y presencia de anticoagulantes lúpicos no causan sangrado.

Tiempo de protrombina

La prueba utilizada para medir la integridad del sistema extrínseco es el TP en una etapa. Se realiza al agregar tromboplastina tisular (TF y fosfolípido) y calcio a plasma citratado. En la figura 14-5 se observa que TF y factor VII (en realidad en complejo TF-VIIa) inician la coagulación tras activar al factor X a Xa, y por tanto la prolongación del PT se debe a deficiencias de I, II, V, VII y X. En consecuencia, el nombre de TP es erróneo, ya que la deficiencia de al menos cinco factores afecta la prueba y la deficiencia de protrombina sola debe ser masiva para que el TP se prolongue. La prueba es sensible en mayor medida a deficiencias de los factores V, VII y X.

Cuando el TP se emplea para el control del tratamiento anticoagulante oral, los resultados se expresan en términos del índice normalizado internacional (INI). Éste proviene del cociente de TP (es decir, TP del paciente:TP normal medio) y un factor determinado por cada reactivo de tromboplastina al comparar su actividad contra un preparado de referencia internacional. La conveniencia de utilizar el INI radica en que en pacientes que toman antagonistas de vitamina K se aplican los mismos intervalos terapéuticos sin importar la fuente de la tromboplastina.

Coagulopatías congénitas

Las anomalías de la coagulación pueden dividirse de manera conveniente en dos categorías, defectos congénitos y defectos adquiridos. En esta sección se describen los que están presentes desde el nacimiento.

Existe un grupo de pacientes que informan sangrado excesivo, ya sea de manera espontánea o después de traumatismo, por lo regular desde una

etapa temprana de la vida, y que a menudo tienen el antecedente familiar de un trastorno parecido. Estos sujetos tienen casi siempre una de tres enfermedades: hemofilia A, hemofilia B o enfermedad de von Willebrand (EVW).

Hemofilia A (deficiencia de factor VIII)

El término hemofilia, usado por primera vez por Schönlein en 1839, se aplicó a una tendencia de por vida a hemorragia prolongada que se observa en varones y depende de la transmisión de un gen anormal ligado al cromosoma X. Durante la década de 1950 se descubrió que había en realidad dos enfermedades en el grupo de pacientes con diagnóstico de hemofilia sobre bases clínicas y genéticas: sujetos con deficiencias de factor VIII y IX.

Genética, prevalencia y bioquímica

La deficiencia de factor VIII se debe a una anomalía en el gen para el factor VIII, que es muy grande (186 kilobases, 26 exones) y se halla en la punta del brazo largo del cromosoma X. En la mitad de los casos de hemofilia se han identificado diversos defectos en la secuencia de nucleótidos de este gen, desde mutaciones puntuales hasta grandes deleciones. La mitad de todos los casos graves se debe a una inversión que afecta al intrón 22. La enfermedad se limita casi por completo a varones hemicigotos, dado que el cromosoma X normal en las mujeres heterocigotas casi siempre es capaz de inducir la producción adecuada de factor VIII. La prevalencia de este trastorno se aproxima a 1 por cada 10 000 varones. Las mujeres con hemofilia son extremadamente raras y son homocigotas para el gen anormal o heterocigotas en quienes el cromosoma X normal no ha producido cantidades suficientes de factor VIII debido a lyonización. Las hijas de varones con hemofilia son portadoras obligadas del gen, dado que deben heredar el cromosoma X anormal. Por otro lado, los hijos varones siempre son normales, dado que heredan el cromosoma Y. Una mujer con un defecto genético en un cromosoma X transmite la enfermedad a la mitad de sus hijos varones, y la mitad de sus hijas son portadoras. Los pacientes en quienes se sospecha hemofilia deben ser interrogados de manera minuciosa acerca de antecedentes de un trastorno hemorrágico en las relaciones del lado materno de su familia, no del paterno. Existe una frecuencia constante de mutación espontánea del gen causante de la producción de factor VIII, dado que alrededor de un tercio de todas las personas con hemofilia carece de antecedentes familiares de la enfermedad; esto se ha corroborado en estudios sobre el DNA genómico.

La molécula del factor VIII es una proteína con peso molecular de 8×10^4 Da. En el plasma, el factor VIII sólo se encuentra formando un complejo con VWF, que actúa como portador y prolonga su semivida plasmática. La actividad coagulante del factor VIII puede medirse de manera biológica por su capacidad de actuar como cofactor del factor IXa (véase figura 14-4). Aunque la actividad coagulante del factor VIII está muy atenuada en la hemofilia, la cantidad de VWF se encuentra dentro de límites normales.

Detección de portadoras y diagnóstico prenatal

En promedio, las mujeres portadoras tienen la mitad de la actividad coagulante por unidad de VWF comparadas con las normales; sin embargo, muchas veces no es posible distinguir entre portadoras y no portadoras tan sólo con base en pruebas de factores. El análisis mutacional genético permite identificar de manera precisa a las portadoras y es el método de elección.

Es posible el diagnóstico prenatal de hemofilia mediante análisis del DNA fetal, que puede obtenerse por muestreo de vellosidades coriónicas entre las 11.5 y 14 semanas de gestación o por amniocentesis después de 16 semanas.

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica característica de la hemofilia grave es sangrado espontáneo en las articulaciones (figura 14-7) y, menos a menudo, en los músculos; estos dos sitios representan alrededor de 95% de todos los sangrados que requieren tratamiento (cuadro 14-2). El síntoma de presentación es dolor en la zona afectada, que puede ser muy intenso. Los hemofílicos se tornan con rapidez expertos en diagnosticar el inicio de una hemorragia en sus etapas incipientes, lo cual hace posible instituir el tratamiento en un momento en que es más eficaz. Si no se tratan de manera adecuada, los sangrados articulares causan deformidad discapacitante. Los sitios más afectados son rodillas, codos y tobillos. Son menos comunes hematuria, epistaxis y sangrado gastrointestinal. El sangrado intracraneal es la causa más frecuente de muerte a causa de la enfermedad en sí (es decir, sin considerar las muertes debidas a infección por VIH; véase más adelante), y representa 25 a 30% de tales muertes; sólo alrededor de la mitad de los pacientes afectados tiene el antecedente de traumatismo.

La gravedad del sangrado y el modo de presentación se relacionan con la concentración del factor plasmático VIII; esta vinculación se muestra en el cuadro 14-3. La gravedad del trastorno permanece a menudo constante en la totalidad de una familia.

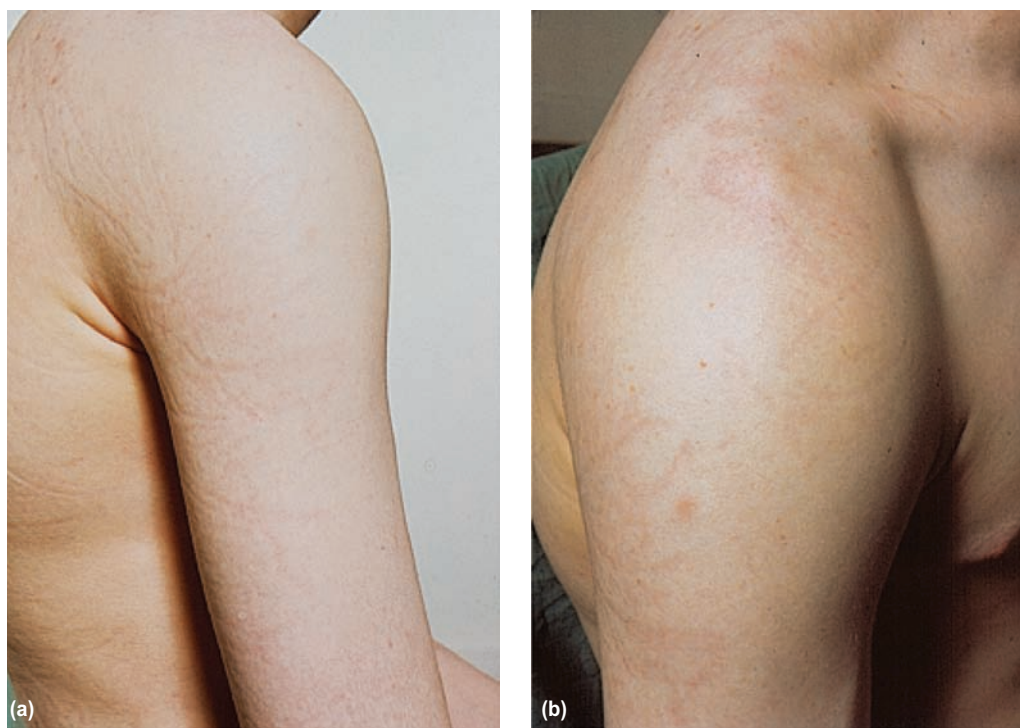


Figura 14-7. Hamartosis de la articulación del hombro de un paciente con hemofilia A.

Debido al tratamiento con concentrados de factor VIII contaminados con VIH en el lapso aproximado de 1978 a 1985, más de 50% de los pacientes con hemofilia grave en EUA y Europa experimentó conversión positiva a VIH; muchos de ellos murieron de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Además, virtualmente todas las personas tratadas por hemofilia grave antes de 1985 se infectaron con virus de la hepatitis C debido al uso de concentrados de factor sin desactivación viral.

Cuadro 14-2. Frecuencia de sangrado y sitios en 207 hemofílicos

Lesión o intervención	Porcentaje
Hamartosis	79
Hematomas musculares	15
Hematuria	Cada una alrededor de 1 o 2 Total 6
Epistaxis	
Sangrado gastrointestinal	
Extracción dental	
Operación mayor	

Fuente: Tomado de Rizza (1977) Br. Med. Bull. 33, 225-30.

Diagnóstico

La posibilidad de hemofilia está indicada por la observación de TP prolongado y TTPA. La

Cuadro 14-3. Relación entre concentraciones de factor VIII plasmático y gravedad del sangrado

Concentración de factor VIII (unidades/100 mL)	Síntomas hemorrágicos
50	Ninguno
25 a 50	Sangrado excesivo después de operación mayor o accidente grave (a menudo no diagnosticado sino hasta que ocurre el incidente)
5 a 25	Sangrado excesivo después de operación y lesiones menores
1 a 5	Sangrado excesivo después de operación menor (algunas veces hemorragia espontánea)
0	Sangrado espontáneo en músculos y articulaciones

Fuente: Tomado de Rizza (1977) Br. Med. Bull. 33, 225-30.

confirmación se realiza mediante un ensayo específico de actividad coagulante de factor VIII con VWF normal. La combinación de TP normal y TTPA prolongada se debe con mayor frecuencia a anticoagulante lúpico (véase página 131).

Tratamiento

Debe indicarse tratamiento al primer signo de sangrado espontáneo o postraumático. También debe administrarse de manera profiláctica si se prevé cualquier tipo de operación. El tratamiento consiste en inyecciones intravenosas de concentrado de factor VIII de alta pureza derivado de plasma tratado contra virus o preparados de factor VIII recombinante para mantener la actividad coagulante de factor VIII entre 30 y 100% del valor normal, según sea la gravedad de la lesión o la magnitud de la intervención quirúrgica propuesta. En general, a mayores sangrado o gravedad del traumatismo, mayor la dosis de concentrado de factor VIII necesaria. El VIH se elimina de los preparados de factor VIII derivados de plasma empleados en la actualidad al seleccionar a donadores sin anticuerpos contra VIH y aplicar uno o más métodos viricidas (p. ej., calentamiento del producto liofilizado a 80°C, calentamiento en solución a 60°C o adición de una mezcla de detergente solvente durante el proceso de manufactura). La mayoría de los países desarrollados ha cambiado al uso de productos recombinantes. Las más de las veces se requieren estudios frecuentes de las concentraciones de factor VIII en el plasma para asegurar que la concentración se mantenga dentro del intervalo apropiado.

Alrededor de 25% de los pacientes con hemofilia, casi siempre después de tratamiento con factor VIII en 10 a 20 ocasiones, produce anticuerpos que inhiben su actividad funcional, y 5 a 10% de los enfermos alcanzan títulos altos. La hemorragia en individuos con títulos elevados de inhibidores puede requerir el tratamiento con "agentes elusivos", como factor VIIa recombinante o FEIBA (*factor eight inhibitor bypassing activity*; esto es, un concentrado de complejo de protrombina activada derivado de plasma), que activa a la cascada de la coagulación por debajo de la concentración del factor VIII).

Puede evitarse la administración de factor VIII en la hemofilia leve a moderada con el análogo de vasopresina llamado desmopresina (DDAVP), que induce un incremento temporal de factor VIII y VWF al hacer que se liberen estos factores desde células endoteliales. El DDAVP se administra por vía intravenosa, subcutánea o intranasal. El fármaco antifibrinolítico ácido tranexámico debe administrarse con DDAVP, ya que éste también da lugar a la liberación de t-PA desde el endotelio.

Los concentrados de factor VIII liofilizados (congelados en seco) pueden almacenarse por tiempo prolongado e inyectarse en cantidades adecuadas en un volumen pequeño. Esto ha hecho

posible que muchos pacientes se traten en casa con autoadministración, lo cual permite inyectar factor VIII en cuanto se presentan síntomas. Tal tratamiento temprano tiene como resultado la cesación temprana del sangrado y la recuperación rápida. Como una extensión de esto, muchas personas con enfermedad grave reciben tratamiento profiláctico regular con factor VIII.

Hemofilia B (deficiencia de factor IX, enfermedad de Christmas)

Los primeros en diferenciar las deficiencias de los factores IX y VIII fueron Biggs y colaboradores en 1952. Las manifestaciones clínicas y la herencia son idénticas para ambas deficiencias. La de factor IX afecta a casi 1 de cada 50 000 varones (menos frecuente que la deficiencia de factor VIII). El gen que codifica al factor IX se localiza en el brazo largo del cromosoma X, es mucho menor que el gen del factor VIII (que contiene ocho exones) y ya se determinó su secuencia completa. Se han observado mutaciones de este gen en virtualmente todos los casos de deficiencia de factor IX.

El TTPA está prolongado y el TP es normal. El diagnóstico puede establecerse mediante prueba de la concentración de factor IX. Se dispone de concentrado de factor IX derivado de plasma o factor IX recombinante, y debe administrarse por vía intravenosa en cuanto comienza una hemorragia espontánea o postraumática. El factor IX tiene sobrevida más prolongada en el plasma (18 a 24 h) que el factor VIII, y por tanto puede administrarse a intervalos más largos.

Enfermedad de von Willebrand

Ésta es el trastorno hemorrágico hereditario más común, con prevalencia hasta de 1%, aunque la mayor parte de los casos leves no se diagnostica. Von Willebrand describió en 1926 su presencia en varias familias habitantes de islas del Báltico (islas Åland). Es un trastorno autosómico caracterizado por sangrado leve, moderado o intenso. La hemorragia se debe a una anomalía cualitativa o una deficiencia de VWF. Este factor es una proteína con peso molecular de 2.7×10^5 Da y existe en el plasma como un polímero de tamaño variable, desde un dímero hasta una molécula con 50 a 100 subunidades. Su función es doble: primero, es una molécula adhesiva que une plaquetas a tejidos subendoteliales; en segundo lugar, actúa como portadora de factor VIII. El decremento del VWF causa descenso de la concentración de factor VIII (por lo general medido como actividad coagulante), que puede ser hasta de 5 a 30% de lo normal, de modo similar a como se observa en la hemofilia leve. El sangrado excesivo en la enfermedad se debe

en mayor medida a incapacidad de las plaquetas de adherirse más que a la deficiencia concurrente de factor VIII. Una observación adicional es que, mientras que el antibiótico ristocetina induce agregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas de sujetos normales, no lo hace en plasma rico en plaquetas de personas con EVW grave. Esta observación es la base de una prueba de laboratorio útil para el diagnóstico del trastorno.

El gen para el VWF se encuentra en el cromosoma 12 y su análisis indica que existe considerable heterogeneidad en los defectos genéticos observados en la EVW. Algunos de estos defectos causan decremento de la concentración plasmática de moléculas de VWF con estructura normal, pero otros provocan defectos cualitativos distintos en la molécula de VWF. La EVW se ha dividido en tres tipos: en los tipos 1 (más frecuente) y 3 hay una disminución parcial o ausencia casi completa de moléculas de VWF, respectivamente, y en el tipo 2 hay anomalías cualitativas.

La mayoría de los pacientes tiene EVW tipo 1, heredada como un rasgo autosómico recesivo con penetrancia variable, y tienen afectación leve. El sangrado espontáneo se limita a mucosas y piel, y asume la forma de epistaxis y equimosis, sangrado después de extracción dental y menorragia. Es posible hemorragia intensa después de intervenciones quirúrgicas. El sangrado en articulaciones y músculos es raro, excepto en la enfermedad tipo 3.

Los datos de laboratorio incluyen tiempo de cierre prolongado en el analizador del funcionamiento plaquetario (si se realiza esta prueba), por lo regular TTPA prolongado y actividad coagulante de factor VIII reducida, concentraciones bajas de VWF y deterioro de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina; sin embargo, es importante recordar que las pruebas con analizador del funcionamiento plaquetario (AFP) y el TTPA pueden hallarse dentro de los límites normales.

En el caso de pacientes con afección leve o moderada por enfermedad tipo 1, debe intentarse desmopresina (DDAVP), que eleva las concentraciones plasmáticas tanto de VWF como de factor VIII, antes de usar productos hemáticos. En pacientes que no reaccionan, los concentrados de factor VIII de pureza intermedia que contienen VWF y factor VIII son eficaces para detener la hemorragia, en particular porque corrigen el tiempo de sangrado pero también porque incrementan la actividad coagulante del factor VIII, que continúa en aumento por muchas horas después del tratamiento. De manera alterna, puede administrarse concentrado de VWF de muy alta pureza. Los concentrados de factor VIII de alta pureza son inadecuados para tratar la EVW, dado que contienen muy poco VWF. El fármaco antifibrinolítico ácido tranexámico puede usarse para tratar epistaxis o menorragia, y en combinación con DDAVP o concentrados que contengan VWF para manejar extracciones dentales.

Deficiencia de otros factores de la coagulación

Las deficiencias aisladas de factores distintos de VIII y IX son muy raras, pero se han observado todas las deficiencias posibles y, con excepción de la de factores de contacto (p. ej., factor XII), dan origen a trastornos hemorrágicos con grados variables de gravedad. La explicación de la ausencia de hemorragia excesiva en la deficiencia de factor XII señala que el activador fisiológico del factor IX es la trombina, no el factor XII (figura 14-4).

Trastornos de la coagulación adquiridos

Los hepatocitos son el principal tipo celular que interviene en la síntesis de todos los factores de la coagulación. Por consiguiente, la hepatopatía grave puede ocasionar hemorragia, debido tanto a deficiencia de varios factores de la coagulación como a un defecto en estructura y función del fibrinógeno, y a trombocitopenia por hiperesplenismo.

En la etapa final de la síntesis de los factores II, VII, IX y X (llamados de manera colectiva grupo o complejo de protrombina) interviene una carboxilasa dependiente de vitamina K, que agrega grupos carboxilo ($-\text{COOH}$) a las proteínas; estos grupos son necesarios para el funcionamiento eficiente de las moléculas.

Los fármacos coumarínicos son antagonistas de la vitamina K y su administración tiene como resultado sólo la carboxilación parcial del grupo protrombina de los factores de la coagulación; en consecuencia, éstos son considerablemente menos activos de lo normal en la cascada de la coagulación. Se observan anomalías similares en la deficiencia de vitamina K, la cual puede observarse en el neonato (enfermedad hemorrágica neonatal), en sujetos con absorción intestinal deficiente y, dado que se requieren sales biliares para la absorción de vitamina K, también en personas con obstrucción biliar o fistulas biliares. La figura 14-5 revela que, salvo por el factor IX, los factores de la coagulación participantes en estas deficiencias adquiridas se detectan en la prueba de TP y que, excepto por el factor VII, también se identifican en la prueba de TTPA. Sin embargo, como ya se mencionó, la prueba de TP es la más sensible debido a la sobrevivencia breve del factor VII y, en consecuencia, es la que se emplea para vigilar el tratamiento anticoagulante oral y reconocer las anomalías de la deficiencia de vitamina K.

Coagulación intravascular diseminada (CID)

El término CID describe un proceso en el cual hay activación generalizada del sistema de coagulación,

seguida por intensa activación del sistema fibrinolítico. La CID aguda puede vincularse con separación prematura de la placenta (desprendimiento placentario), embolia de líquido amniótico o choque, y también puede verse en determinadas infecciones bacterianas como septicemia meningocócica, en la cual la endotoxina daña monocitos y el endotelio vascular. Es una complicación común después de hemólisis intravascular de eritrocitos por transfusión de sangre incompatible. El síndrome ocurre asimismo de manera ocasional después de traumatismo accidental o quirúrgico extenso, en particular en caso de operaciones torácicas. La CID crónica se observa en la retención de feto muerto, así como en individuos con carcinoma diseminado, linfoma y leucemia (en especial la leucemia promielocítica aguda). La CID también tiene relación clínica con púrpura fulminante (después de escarlatina, sarampión o rubéola), lesiones encefálicas, quemaduras extensas, hepatopatía y mordeduras de serpientes.

En aquellas enfermedades que se relacionan con CID, la cascada de la coagulación puede activarse de diversas maneras, entre ellas liberación de TF desde tejidos dañados, monocitos o eritrocitos; daño de células endoteliales; y activadores anormales de la coagulación. La activación de la cascada genera y disemina grandes cantidades de trombina en la circulación, activa a plaquetas y da lugar a la formación de microtrombos intravasculares. Si esos efectos son lo suficientemente extensos, reducen los valores de fibrinógeno y otros factores de la coagulación en el plasma, lo que altera la actividad hemostática. Como consecuencia de la formación de fibrina, se activa el mecanismo fibrinolítico (página 122) y el resultado es altas concentraciones de PDF, incluidos dímeros D. Esto produce mayor deterioro de la hemostasia, dado que los PDF inhiben la formación de coágulos de fibrina al interferir con la polimerización del monómero de fibrina. Los PDF también interfieren con la agregación de plaquetas. Con la coagulación intravascular continua aumenta la expresión de trombomodulina en células endoteliales y los complejos trombina-trombomodulina activan a la proteína C; la proteína C activada (APC) desactiva a los factores Va y VIIIa, lo que agrava aún más el defecto hemostático, y también inhibe a PAI-1, lo que estimula la fibrinólisis. El resultado final es hemorragia generalizada por falla de la hemostasia.

Las manifestaciones hemorrágicas pueden tener gravedad suficiente en la CID aguda para causar la muerte. Entre ellas se incluyen petequias, equimosis y sangrado por nariz, boca, vías urinarias y digestivas y vagina. También es posible hemorragia en hipófisis, hígado, suprarrenales y encéfalo. Aunque la manifestación clínica habitual de la CID aguda es hemorragia, algunas veces el cuadro clínico es dominado por signos y síntomas de trombosis generalizada e infarto; más a menudo se encuentran trombos en la microvasculatura. Puede haber gangrena digital, síndrome de dificultad respiratoria

del adulto, signos neurológicos e insuficiencia renal. Por lo regular hay hipotensión leve en la CID aguda y puede avanzar a una forma más grave e irreversible si no se trata a tiempo.

En la CID crónica, la tendencia hemorrágica puede ser leve o moderada. No obstante, algunos pacientes con CID crónica son asintomáticos debido a que la activación de los sistemas de la coagulación y fibrinolítico es objeto de un equilibrio fino y la producción de factores de la coagulación y plaquetas está aumentada en grado suficiente para compensar su mayor consumo.

Diagnóstico

Éste depende en parte de considerar los trastornos con los que se relaciona la CID. Las investigaciones útiles para el diagnóstico de CID aguda o crónica son las siguientes:

- **Recuento plaquetario:** las plaquetas quedan atrapadas en los coágulos de fibrina en el endotelio vascular, y la trombocitopenia es un signo temprano común.
- **TTPA y TP:** éstos suelen estar prolongados, debido al agotamiento de factores de la coagulación, en especial en la CID aguda.
- **Concentración de fibrinógeno:** está reducida. El mejor método para determinar el fibrinógeno se basa en el tiempo necesario para que una mezcla diluida de plasma coagule en presencia de concentraciones elevadas de trombina (método de Clauss).
- **Tiempo de trombina:** éste puede estar prolongado debido a una combinación de fibrinógeno bajo y cantidades excesivas de PDF (que inhiben la polimerización de la fibrina). El tiempo de trombina se determina al agregar bajas concentraciones de trombina a plasma citratado y medir el tiempo que transcurre hasta la aparición de un coágulo.
- **Cálculo de PDF por la prueba del dímero D:** aumentan los PDF, incluidos los dímeros D. Éstos pueden detectarse mediante pruebas inmunológicas rápidas en las cuales partículas de látex cubiertas con anticuerpo monoclonal dirigido contra dímero D se aglutinan por efecto de dímeros D presentes en el plasma.

Tratamiento

Dado que la activación del sistema de la coagulación es el principal estímulo iniciador y que la fibrinólisis es en mayor medida un fenómeno secundario, el tratamiento se enfoca en prevenir la ulterior coagulación y suprimir la causa iniciadora (p. ej., cuando ocurre en la práctica obstétrica, el parto vaginal rápido y atraumático detiene el proceso de coagulación). Mientras se controla la causa inicial, los pacientes con CID aguda deben recibir

apoyo con transfusiones de sangre, plasma reciente congelado y concentrados plaquetarios a fin de restablecer el volumen sanguíneo y restituir factores de la coagulación y plaquetas.

Hemofilia adquirida

Un trastorno hemorrágico adquirido raro pero devastador se debe a deficiencia de factor VIII mediada por autoanticuerpos. Puede aparecer en cualquier sexo, es más común en ancianos y tiene alta mortalidad. Se trata con "agentes evitadores" como factor VIIa recombinante o FEIBA (véase antes) e inmunosupresión.

Fármacos anticoagulantes

Los dos fármacos anticoagulantes más utilizados son heparina y antagonistas de vitamina K como la warfarina. Se emplea heparina parenteral en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) seguida de tratamiento con warfarina oral. Se administra heparina subcutánea para reducir el riesgo de TVP y EP en individuos hospitalizados, incluidos los sometidos a cirugía (en especial de cadera). La heparina no cruza la placenta y por ello es el fármaco preferido cuando se requiere anticoagulación durante el embarazo. El anticoagulante oral warfarina se administra de forma inicial por tres meses a pacientes con TVP o EP y tal vez esté indicada a largo plazo para prevenir trombosis venosa recurrente. También se usa por tiempo prolongado después de la colocación de válvulas cardíacas mecánicas y en pacientes con fibrilación auricular.

Heparina

La heparina no fraccionada estándar es un mucopolisacárido ácido (peso molecular promedio, 1.5×10^4 Da) que debe suministrarse por vía intravenosa o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa, su semivida biológica es de 1 h. La heparina potencia la acción de la AT, una molécula que desactiva los factores de la coagulación de serina proteasa activados de trombina (IIa) y Xa. Las cadenas de heparina de más de 18 sacáridos de longitud pueden unirse a moléculas de AT y IIa, lo que causa una potente inhibición; las cadenas más cortas actúan de manera predominante al potenciar la acción contra Xa. La heparina de bajo peso molecular (peso molecular promedio de 4 a 5×10^3 Da) se usa por vía subcutánea; desactiva a Xa en mayor medida que IIa y tiene semivida biológica más prolongada. Son ejemplos de heparinas de bajo peso molecular en uso actual dalteparina, enoxaparina y tinzaparina. El

fondaparinux es un polisacárido sintético que induce AT de manera específica para inhibir a Xa.

Para el tratamiento de trombosis o embolia, puede administrarse heparina estándar en un bolo de 5 000 unidades (70 unidades/kg) por vía intravenosa, seguido de una infusión intravenosa continua de 15 a 25 unidades/kg/h. El tratamiento se vigila mediante el TTPA; la dosis de heparina se modifica a fin de mantener el TTPA en 1.5 a 2.5 veces el valor normal, aunque estas cifras pueden variar con diferentes reactivos de la prueba de TTPA. Sin embargo, en la actualidad el tratamiento de elección es heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea una vez al día sin vigilancia (en virtud de la alta predictibilidad del efecto cuando se administra con base en el peso corporal). Cuando un sujeto con tromboembolia venosa sometido a tratamiento con heparina comienza a recibir warfarina, la heparina debe administrarse cuando menos cinco días o hasta que el INI sea terapéutico por al menos 24 h, cualquiera que sea mayor.

Se administra heparina estándar (o, más a menudo, de bajo peso molecular) por vía subcutánea para prevenir la trombosis venosa en pacientes hospitalizados en riesgo de trombosis. La dosis de heparina estándar para prevenir trombosis posoperatoria es de 5 000 unidades por vía subcutánea en el preoperatorio, seguida de 5 000 unidades por la misma vía cada 8 a 12 h; la heparina de bajo peso molecular se administra una vez al día.

Para tratar la hemorragia por sobredosis se suspende la heparina y, si es necesario, se administra sulfato de protamina por vía intravenosa. Entre los efectos secundarios de la heparina figuran trombocitopenia inducida por heparina (TIH) a través de un mecanismo basado en anticuerpo (véase página 119), osteoporosis (después del uso de largo plazo), alopecia y reacciones de hipersensibilidad.

Warfarina sódica

Es un derivado de la coumarina que se administra por vía oral una vez al día. Como ya se indicó, es un antagonista de la vitamina K e interfiere con la carboxilación y por tanto con la actividad funcional de los factores II, VII, IX y X y las proteínas C y S. Después de la primera dosis, la actividad de los factores de la coagulación se reduce en el orden VII, IX, X y II (es decir, el factor con la semivida más breve se reduce más rápido y el que tiene la semivida más larga lo hace con mayor lentitud).

Por lo regular se prescriben 5 o 10 mg de warfarina en el primer día y las dosis posteriores se basan en el INI. El intervalo terapéutico para el INI suele ser de 2 a 3. Se emplea un intervalo más alto, de 3 a 4, para TVP o EP recurrentes, a pesar de un INI > 2, y para pacientes con determinadas válvulas cardíacas protésicas.

Existen muchas causas posibles de pérdida de control del tratamiento con warfarina, incluido

el uso simultáneo de fármacos que afectan su metabolismo por el citocromo P450 y cambios en la ingestión de vitamina K. El sangrado se controla tras suspender la warfarina, administrar vitamina K y, si es necesario, suministrar concentrados de complejo de protrombina.

La warfarina cruza la placenta y puede causar defectos del desarrollo como condrodisplasia, microcefalia y ceguera. Por ello está contraindicada en el primer trimestre del embarazo. Tampoco debe administrarse durante las últimas semanas de la gestación por su efecto anticoagulante en el feto y el consecuente riesgo de hemorragia fetal o placentaria.

Inhibidores orales directos de trombina y factor Xa

Se han desarrollado anticoagulantes orales que inhiben de manera directa a trombina (p. ej., etexilato de diabiagrán) o factor Xa (p. ej., rivaroxabán, apixabán, edoxabán) y que constituyen una alternativa a la warfarina para tratar tromboembolia venosa y fibrilación auricular. Pueden administrarse en dosis fijas sin vigilancia; tienen semivida relativamente corta (9 a 17 h) pero carecen de antídoto.

Investigación de un paciente con sangrado anormal

Un paso de importancia esencial en el proceso diagnóstico consiste en integrar una buena anamnesis del paciente. El médico debe hacer, entre otras, las siguientes preguntas: ¿ha sangrado antes en exceso el paciente y tiene familiares que han sangrado en exceso? De manera más específica, ¿se ha sometido el paciente a amigdalectomía, operación mayor abdominal u ortopédica o a extracciones dentales y, en tal caso, hubo sangrado anormal? Ya se expuso la relación entre el tipo de sangrado y la naturaleza del defecto hemostático (página 115).

Las pruebas de detección útiles para investigar a un paciente que refiere el antecedente de sangrado excesivo son:

- Biometría hemática, incluido recuento plaquetario, y análisis de un frotis de sangre.
- Tiempo de protrombina y tiempo de trombo-plastina parcial activada.
- Tiempo de trombina o análisis de fibrinógeno.

Puede usarse la PFA 100 como una prueba de detección para funcionamiento anormal de las plaquetas, pero si la sospecha diagnóstica es alta, deben realizarse estudios de agregación plaquetaria. Si los resultados de cualquiera de estas pruebas

son anómalos, tal vez se requieran más pruebas especializadas. Las pruebas de detección no excluyen de maneja confiable EVW y, si se sospecha ésta, se realizan pruebas específicas.

Mecanismos anticoagulantes naturales y estado protrombótico (trombofilia)

Existen en el plasma mecanismos anticoagulantes naturales que impiden que la formación localizada de fibrina se generalice. Las moléculas más importantes que intervienen en estos mecanismos son AT, proteína C y proteína S, todas las cuales se producen en el hígado. Los defectos hereditarios o adquiridos en estos inhibidores de la coagulación pueden ocasionar un estado protrombótico (trombofilia). En esta sección se resume la información esencial sobre (i) deficiencia congénita de estos factores; (ii) estados protrombóticos debidos a la presencia de un polimorfismo específico en factor V (factor V Leiden) o protrombina (polimorfismo G20210A); y (iii) un estado protrombótico adquirido conocido como síndrome antifosfolípido.

Antitrombina

En esencia es un inhibidor de trombina y factor Xa (figura 14-8), pero también inhibe a los factores IXa y XIa y al complejo TF-VIIa; su acción es potenciada en gran medida por heparina. En condiciones normales, parte de la AT se activa por unión a sulfato de heparina relacionado con células endoteliales y por tanto inhibe la formación de trombos en el endotelio. La deficiencia congénita de AT se hereda como un carácter autosómico dominante; su prevalencia se aproxima a 1 por cada 3 000 personas. Existen algunas variantes moleculares de

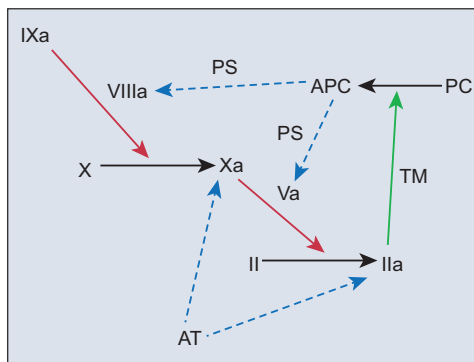


Figura 14-8. Los anticoagulantes naturales.

AT, con diferentes grados de riesgo de trombosis. Los heterocigotos (cuyas concentraciones de AT son 40 a 50% de lo normal) suelen sufrir TVP recurrente, trombosis de venas mesentéricas y EP; el primer suceso trombótico ocurre casi siempre entre las edades de 15 y 50 años. Rara vez se observa en homocigotos, al parecer debido a muerte fetal.

Proteínas C y S

Otros dos inhibidores de la coagulación son las sustancias dependientes de vitamina K llamadas proteínas C y S. La proteína C se activa al reaccionar con trombina unida a trombomodulina, una proteína de la membrana de las células endoteliales. La proteína C activada (APC) es una serina proteasa que degrada los factores Va y VIIIa en una reacción potenciada por su cofactor, la proteína S (figura 14-8).

Algunos individuos tienen una deficiencia hereditaria de proteína C, con alrededor de 50% de las concentraciones normales; éstos son heterocigotos para una mutación que afecta al gen de la proteína C, y en un estudio se informó prevalencia de 1 por cada 300 personas. Una proporción de tales heterocigotos muestra el cuadro clínico observado en la deficiencia de AT hereditaria, pero además son en particular propensos a tromboflebitis superficial, trombosis de venas encefálicas y necrosis cutánea por coumarina. Los homocigotos para el gen mutante son raros y los que carecen casi por completo de proteína C se presentan con púrpura fulminante o trombosis extensa de venas viscerales en el periodo neonatal.

La incidencia de deficiencia de proteína C en niños y adultos menores de 45 años con trombosis venosa recurrente es casi de 5%, y la propia de la deficiencia de proteína S en este grupo de edad es similar.

Factor V de Leiden y resistencia a la APC

Un polimorfismo en el factor V en el sitio de escisión por APC ($\text{Arg}^{506} \rightarrow \text{Gln}$) tiene como resultado resistencia de la molécula de FVa a la degradación por APC. En poblaciones caucásicas, cerca de 5%

es heterocigoto para este polimorfismo, que se conoce como factor V de Leiden (por el lugar de su descubrimiento). Se encuentra en alrededor de 20% de los casos de trombosis venosa. Los heterocigotos tienen un incremento de cinco a siete veces del riesgo de trombosis, y los homocigotos de 10 a 50 veces.

Alelo de protrombina G20210A

Entre 1 y 2% de la población tiene un polimorfismo G20210A en la región no traducida 3' del gen de protrombina, que incrementa la concentración de ésta. Ello eleva el riesgo de trombosis venosa en un factor de dos a cuatro veces.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido se define por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti- β_2 glucoproteína I o anticoagulante lúpico) relacionada con trombosis o ciertos problemas en el embarazo. El anticoagulante lúpico prolonga los resultados de las pruebas de la coagulación que dependen de fosfolípido (p. ej., el TTPA). Aunque estos anticuerpos tienen un efecto anticoagulante *in vitro*, se relacionan con trombosis *in vivo*. Entre las características del síndrome antifosfolípido se encuentran trombosis venosas recurrentes (más a menudo TVP de extremidades inferiores), trombosis arterial recurrente (más a menudo apoplejía) y aborto espontáneo recurrente (por trombosis e infarto placentarios). Es común la trombocitopenia. Se identifican anticuerpos antifosfolípido en algunos pacientes con LES u otros trastornos autoinmunitarios, así como en individuos sin otros indicios de anomalía inmunitaria. Protocolos recientes sobre los mecanismos que subyacen a la tendencia trombótica sugieren que los anticuerpos que intervienen son los dirigidos contra β_2 glucoproteína I, y estos anticuerpos también se detectan en la ELISA anticardiolipina (β_2 glucoproteína I, que se une a fosfolípidos con carga negativa) y en la prueba de anticoagulante lúpico.

Grupos sanguíneos y transfusión de sangre

Objetivos de aprendizaje

- ✓ Comprender la herencia y las implicaciones del sistema ABO
- ✓ Entender la naturaleza y las implicaciones del sistema Rh, incluyendo el RhD
- ✓ Conocer los principios que intervienen en la selección de donadores de sangre de los grupos ABO y Rh adecuados para un receptor, y los principios de las pruebas de compatibilidad, incluida la prueba de antiglobulina (coombs)
- ✓ Reconocer los peligros de la transfusión sanguínea (incompatibilidad, reacciones alérgicas, infección bacteriana, intoxicación por citrato y transmisión de enfermedades) y la transfusión sanguínea masiva
- ✓ Conocer la forma de investigar a un paciente con sospecha de haber recibido una transfusión incompatible
- ✓ Describir la base del fraccionamiento de sangre total y el fundamento teórico para administrar componentes de la sangre específicos, incluidos eritrocitos, concentrados plaquetarios, plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado (GAH)
- ✓ Reconocer la patogenia, las características clínicas y los principios subyacentes al tratamiento y la prevención de la enfermedad hemolítica neonatal (EHN) por anti-D
- ✓ Describir los principios de la atención prenatal relacionados con la predicción de la presencia y la gravedad de la EHN por anti-D
- ✓ Explicar las diferencias entre la EHN por anti-D y la secundaria a anti-A y anti-B

Grupos sanguíneos

Uno de los principales problemas de la transfusión sanguínea es la necesidad de evitar las reacciones inmunitarias que resultan de las diferencias entre los eritrocitos del donador y el receptor. Los grupos sanguíneos surgieron por mutaciones en los genes que controlan los constituyentes de superficie de los eritrocitos. Estas modificaciones en las estructuras de superficie casi nunca afectan el funcionamiento del eritrocito, pero cuando los eritrocitos de un donador se transfunden a un receptor que carece de esos antígenos, pueden inducir una reacción inmunitaria. Hay 30 sistemas de grupos sanguíneos principales (p. ej., los grupos ABO y Rh), que juntos constituyen cientos de posibles fenotipos eritrocíticos. Aunque todos los sistemas han generado dificultades para la transfusión (y en realidad es así como se los ha reconocido), este capítulo se concentra en los dos más importantes, los sistemas ABO y Rh.

Sistema ABO

Sin excepción, los eritrocitos tienen el antígeno H, un grupo carbohidrato unido sobre todo a proteínas en la membrana celular. Este antígeno es la base de los grupos sanguíneos ABO. El *locus* ABO se codifica en el cromosoma 9q, donde se encuentra uno de tres alelos posibles. El alelo A codifica una glucosiltransferasa, que modifica al antígeno H al agregarle N-acetilgalactosamina (con lo que forma el antígeno A). El alelo B del *locus* ABO codifica una glucosiltransferasa alterna que une galactosa al antígeno H (con lo cual lo convierte en el antígeno B). En contraste, el alelo O no codifica ninguna enzima funcional, de tal modo que el antígeno H no se modifica. Dado que cada paciente hereda un alelo del *locus* ABO en cada cromosoma 9, hay seis posibles genotipos: AA, AO, BB, BO, AB y OO, y cuatro posibles fenotipos: A, AB, B y O. La frecuencia de estos fenotipos de grupo ABO difiere en distintas poblaciones; en Reino Unido es aproximadamente como sigue: grupo O, 46%; A, 42%; B, 9%; y AB, 3%.

Los pacientes con sangre del grupo O (genotipo O/O) tienen sólo antígeno H no modificado en sus eritrocitos, pero presentan anticuerpos IgM circulantes contra los antígenos A y B. Estos anticuerpos existen incluso si el paciente nunca se ha expuesto a sangre de otro grupo; se presupone que se producen por reactividad cruzada entre los antígenos ABO y epitopos comunes en bacterias, productos alimentarios o ambos, dado que se producen de manera universal en el primer año de vida. En consecuencia, la transfusión de sangre de los grupos A o B a sujetos con sangre del grupo O daría por resultado hemólisis intravascular de las células transfundidas. La transfusión de sangre del grupo B a un individuo del grupo A tendría un efecto similar; empero, la sangre del grupo O, al presentar sólo el antígeno universal H-, no debe producir una respuesta hemolítica en pacientes de ningún grupo ABO. Por consiguiente, al grupo O se lo ha denominado "donador universal". Si bien la etiqueta de "donador universal" es apropiada en alguna medida, también tiene algunas limitaciones: la sangre del grupo O está casi siempre desprovista de algún antígeno ABO que cause hemólisis, pero en raros donadores del grupo O existen títulos altos de anticuerpos contra los grupos A y B, que por sí mismos podrían inducir hemólisis pasiva de los eritrocitos del receptor. Esto debe tenerse presente al determinar los grupos sanguíneos de los donadores para receptores específicos (cuadro 15-1).

Es la presencia natural de anticuerpos anti-A, anti-B, o ambos, la que hace la determinación del tipo ABO tan crítica en la práctica de las transfusiones sanguíneas. Se precipitan reacciones hemolíticas de inmediato en caso de transfusión incompatible y pueden ser letales (véanse las complicaciones transfusionales más adelante).

Sistema Rh

El sistema Rh reviste gran importancia en la medicina de las transfusiones. A menudo es el causante de la inmunización de pacientes sin el antígeno relevante y puede ocasionar problemas relacionados con transfusiones y embarazo.

La herencia del sistema de grupos sanguíneos Rh es un poco más compleja que la propia del sistema ABO. Dos *loci* genéticos separados en el cromosoma 1 codifican un total de cinco antígenos. El primer *locus*, *RHD*, tiene alelos D o d; D codifica una proteína transmembranal que porta el antígeno D, mientras que el alelo d codifica una variante que no lo porta. *RHCE* es un *locus* adyacente que codifica un canal iónico transmembranal, el cual porta los antígenos C (o su variante, c) y E (o su variante, e). Los alelos en este *locus* pueden describirse como CE, Ce, cE y ce, lo cual denota el conjunto de antígenos que codifican. Una descripción completa

Cuadro 15-1. Grupos sanguíneos apropiados para transfusión

Grupo sanguíneo del receptor	Eritrocitos del donador	Plasma del donador
A	A u O	A o AB
AB	A, B u O	Sólo AB
B	B u O	B o AB
O	Sólo O	A, B u O

Nota: este cuadro no considera otros antígenos de grupo sanguíneo y se presupone que se han excluido de la unidad donadora anticuerpos en títulos altos/atípicos.

del haplotipo Rh para un paciente incluye alelos tanto en el *locus RHD* como en el *locus RHCE*; por ejemplo, si el genotipo Rh completo de un paciente es DCE/DCE, tendrá el alelo RhD en ambas copias del cromosoma 1, pero los alelos Ce y CE en el *locus RHCE* adyacente. Por lo tanto, el paciente tendrá los antígenos D, C, E y e en sus eritrocitos. Los haplotipos más comunes son DCE, dce y DcE. La proximidad mutua de los dos *loci* significa que no se observa entrecruzamiento meiótico, y los dos *loci* siempre se heredan como una unidad.

El antígeno D es el que reviste mayor importancia clínica de los antígenos del grupo Rh, debido a su alta inmunogenicidad. Una persona RhD negativa (p. ej., dce/dce) tiene más de 50% de probabilidad de desarrollar anticuerpos anti-D después de la transfusión de una unidad de sangre RhD positiva; por ello es importante que los pacientes RhD negativos reciban sangre RhD negativa. La exposición al antígeno "c" da lugar a la producción de anti-c en sólo 2% de las personas que carecen de este antígeno, de tal manera que el riesgo de inmunización después de administrar sangre de tipo dce/dce a un individuo que carece del antígeno "c" (p. ej., con el genotipo DCE/DCE) es muy pequeño.

Debe hacerse notar que a diferencia de lo que ocurre en el sistema ABO, no existen de manera natural anticuerpos Rh; deben generarse por exposición al antígeno adecuado de un individuo negativo para antígeno, ya sea por transfusión de sangre incompatible o en el embarazo. Después de la exposición, los anticuerpos IgG se hacen predominantes y la hemólisis suele ser extravascular.

Otros sistemas de grupos sanguíneos

Otros anticuerpos de grupo sanguíneo, que algunas veces resultan problemáticos durante las transfusiones, son anti-K (sistema Kell), anti-Fy^a (sistema Duffy), anti-Jk^a (sistema Kidd) y anti-S (parte del sistema de grupos sanguíneos MNSS). Estos antígenos tienen inmunogenicidad relativamente débil. Su potencia

para estimular la producción de anticuerpos es 10 a 1 000 veces menor que la de RhD. En consecuencia, no es necesario evaluar de manera sistemática estos antígenos antes de la transfusión, aunque se requiere más cuidado en sujetos sometidos a un programa de transfusión crónica (p. ej., en caso de talasemia mayor), ya que la probabilidad de por vida de inmunización por estos antígenos es más alta en personas sometidas a múltiples transfusiones.

Compatibilidad

El objetivo de las pruebas de compatibilidad cruzada antes de una transfusión es asegurar que no haya anticuerpo presente en el plasma del receptor, que podría reaccionar con cualquier antígeno en las células del donador. La técnica básica para detectar tales anticuerpos se basa en su capacidad de aglutinar eritrocitos que portan el antígeno apropiado.

Desafortunadamente, muchos anticuerpos eritrocíticos son incapaces de inducir la aglutinación por sí solos; varios requieren tratamiento proteolítico adicional de los eritrocitos o el uso de reactivo antiglobulina (véase más adelante). La capacidad de los anticuerpos de aglutinar eritrocitos no tratados depende en parte de la estructura molecular del anticuerpo. Los anticuerpos IgM, pentaméricos y que se extienden con facilidad a eritrocitos adyacentes pueden inducir la aglutinación sin necesidad de ningún otro reactivo. En contraste, los anticuerpos IgG, más pequeños y mucho más comunes que la IgM, casi nunca producen aglutinación.

Prueba de antiglobulina

C. Moreschi descubrió en 1908 la prueba de antiglobulina y R.R.A. Coombs, A.E. Mourant y R.R. Race destacaron en 1945 su importancia para la práctica clínica. Su objetivo es detectar anticuerpos contra constituyentes de la superficie eritrocítica, ya sea unidos a dicha superficie o libres en el suero.

El constituyente básico del suero antiglobulina es anticuerpo anti-IgG humana, que se obtiene tras inyectar IgG humana en animales. Dado que es bivalente, la antiglobulina es capaz de inducir la aglutinación de eritrocitos cubiertos con IgG al unir moléculas de IgG en un eritrocito con las de otro adyacente, lo cual mantiene las células aglutinadas.

La prueba de antiglobulina puede usarse de dos maneras. Primero, puede emplearse para identificar anticuerpo que ya se encuentra en las células del paciente *in vivo*. Los eritrocitos se lavan para eliminar la IgG libre en el plasma, que de otro modo reaccionaría con la antiglobulina y la neutralizaría. Después del lavado se añade antiglobulina humana y, si los eritrocitos están cubiertos con anticuerpo, ocurre la aglutinación. Ésta es la *prueba de antiglobulina directa*, utilizada en el diagnóstico de

anemia hemolítica autoinmunitaria y descrita en el capítulo 3. De manera alternativa, la prueba puede usarse para detectar la presencia de anticuerpo en el suero, como en la prueba de compatibilidad cruzada para transfusión. En este caso, el suero del paciente que requiere transfusión se incuba con eritrocitos del donador. Cualquier anticuerpo presente en el suero del receptor que tenga especificidad para antígenos de las células del donador interactúa con dichas células. Después del lavado, la adición de antiglobulina humana induce la aglutinación de eritrocitos. Ésta es la *prueba de antiglobulina indirecta*.

Procedimiento para obtener sangre compatible

Primero deben determinarse los grupos ABO y RhD del receptor por la adición de anti-A y anti-B aglutinantes a los eritrocitos. El resultado se verifica al determinar si hay anti-A o anti-B en el suero del receptor; esto se efectúa tras agregar células que pertenecen a los grupos A y B. La sangre del grupo A siempre contiene anti-B en el plasma, la sangre del grupo B contiene anti-A, y el grupo O posee anti-A y anti-B. También se determina el grupo RhD mediante una IgM aglutinante anti-D o con IgG anti-D combinada con la prueba de antiglobulina.

A continuación se selecciona la sangre de donador de los grupos ABO y RhD apropiados. Antes de que pueda transfundirse, deben realizarse pruebas de compatibilidad cruzada, en parte para asegurarse de que no hubo errores en la determinación del grupo ABO de donador y receptor, y en parte para asegurar que no estén presentes otros anticuerpos en el receptor que reaccionen con los eritrocitos del donador. Se lleva a cabo la búsqueda de anticuerpos aglutinantes y no aglutinantes, estos últimos con la prueba de antiglobulina.

También se investigan los sueros de todos los receptores en busca de anticuerpos como anti-K (Kell), anti-Fy^a (Duffy) y anti-Jk^a (Kidd), mediante una serie de eritrocitos con fenotipo conocido. Si no se realizan pruebas de detección, estos anticuerpos se descubren en las fases finales de un procedimiento de compatibilidad cruzada mediante la prueba de antiglobulina.

Si no se dispone de sangre RhD negativa para receptores RhD negativos, resulta una interrogante determinar si es seguro administrar sangre RhD positiva. Los varones RhD negativos, en especial los ancianos, pueden recibir sangre RhD positiva siempre que se tenga cuidado de buscar anticuerpos anti-RhD antes de administrar cualesquiera transfusiones ulteriores de sangre RhD positiva. Nunca debe administrarse sangre RhD positiva a niñas RhD negativas o mujeres en edad reproductiva RhD negativas, a fin de no estimular la producción

de anti-D con el riesgo de enfermedad hemolítica neonatal en embarazos ulteriores.

Enfermedad hemolítica neonatal

La enfermedad hemolítica neonatal (EHN) es un ejemplo relevante de la importancia clínica de los grupos sanguíneos y es consecuencia de que el feto y la madre tengan diferentes antígenos de grupo sanguíneo. Después del paso de eritrocitos fetales a través de la placenta se desarrolla inmunización de la madre a antígenos de grupo sanguíneo fetales que ella no posee. Los anticuerpos IgG producidos se transfieren después de regreso a través de la placenta, reaccionan con los eritrocitos fetales y provocan su destrucción. Antes de que existiera el tratamiento profiláctico, la abrumadora mayoría de los casos se debía a anticuerpos contra el antígeno RhD, y sólo 6% se debía a otros anticuerpos del sistema Rh y 1% por anticuerpos de otros sistemas de grupos sanguíneos. Sin tratamiento, la mortalidad de los lactantes afectados se aproxima a 20%, pero la profilaxis antenatal junto con exsanguinotransfusión ha reducido en gran medida esta cifra. Un 60% de los lactantes afectados requiere exsanguinotransfusión, y el tratamiento eficaz tiene como resultado la supervivencia de alrededor de 95% de los lactantes afectados. Durante la década de 1958 a 1968, la enfermedad causó unas 300 a 400 muertes neonatales cada año en Reino Unido, y un número aproximadamente igual de mortinatos. Durante la década de 1960 se introdujo la administración sistemática profiláctica de inyecciones de inmunoglobulina anti-D a las madres RhD-negativas en las horas siguientes al parto, con objeto de prevenir la inmunización activa a causa de la exposición a RhD fetal. Desde entonces, la incidencia de enfermedad hemolítica del neonato ha disminuido en gran medida y hacia el año 2000 en Reino Unido sólo ocurren unas 10 a 20 muertes anuales a causa de EHN por anti RhD.

Enfermedad hemolítica por anti-D

Levine y colaboradores dilucidaron en 1941 la etiología de la EHN. Una madre que había dado a luz a un lactante afectado recibió una transfusión de sangre de su marido y sufrió una reacción transfusional. Se sospecho de manera acertada que la madre se había inmunizado contra un antígeno fetal procedente del padre. Durante este periodo también se descubrió el sistema de grupos sanguíneos Rh y pronto se concluyó que el anticuerpo materno en esta mujer era anti-Rh, ahora conocido como anti-RhD.

En ocasiones se detectan pequeñas cantidades de células fetales en la circulación materna durante todo

el embarazo, en especial en el tercer trimestre, pero la principal transferencia transplacentaria ocurre en el momento del parto. El volumen de la hemorragia suele ser menor de 5 mL, pero en ocasiones es mayor de 50 mL; hay indicios de que a mayor cantidad de células fetales en la circulación, mayor oportunidad de que se produzcan anticuerpos. La relación entre cantidad total de eritrocitos fetales en la circulación materna inmediatamente después del parto e incidencia de inmunización de las madres seis meses después se muestra en el cuadro 15-2.

En la población de Reino Unido, alrededor de 17% de las mujeres son RhD negativas pero, antes de que existiera el tratamiento preventivo, sólo alrededor de 6% de todas las mujeres D negativas se inmunizaba contra el antígeno D. Esto se explica por la observación de que no todos los padres portan el antígeno D; una cantidad sustancial de los que lo portan es heterocigota y por tanto sólo tiene 50% de probabilidad de transmitir el alelo D. Además, la cantidad de eritrocitos fetales que cruzan la placenta es a menudo insuficiente para iniciar la inmunización y sólo alrededor de 60 a 70% de las madres Rh negativas son capaces de reaccionar al antígeno D y producir cantidades significativas de anti-D.

Es muy raro que el primogénito se afecte por la EHN: la incidencia es un poco menor de 1% de todas las madres Rh negativas sin antecedente de transfusión o aborto. La razón de ello es que sólo de manera ocasional cantidades significativas de eritrocitos fetales cruzan la placenta lo suficientemente temprano en el embarazo para estimular la producción de anti-D antes de que el niño nazca.

Si los eritrocitos fetales en la madre después del parto inducen una inmunización primaria, es posible encontrar anticuerpo en el transcurso de los seis meses siguientes. Sin embargo, en casi la mitad de los casos las concentraciones de anticuerpo no se elevan lo suficiente para que se detecte anti-D en

Cuadro 15-2. Relación entre número de eritrocitos fetales en la circulación materna después del parto y ulterior inmunización de la madre

Número calculado de eritrocitos fetales (mL)	Incidencia de inmunización (%)
0	3.7
0.02	4.5
0.04	10.3
0.06 a 0.08	14.6
0.1 a 0.2	18.7
0.22 a 0.78	21.1
0.8	23.5

Fuente: tomado de Clarke (1968) Lancet ii, 1-7.

este momento. Si después ocurre un embarazo con feto Rh positivo, sólo es necesario que unos pocos eritrocitos fetales crucen la placenta en una fase temprana de la gestación para constituir un estímulo secundario que induzca la producción de anti-D. Por lo regular ésta puede detectarse hacia la semana 28, pero en ocasiones no aparece sino hasta las últimas pocas semanas del embarazo.

Manifestaciones clínicas

Existe gran variación en la gravedad del trastorno en un niño afectado. En un extremo de la escala se encuentran lactantes no anémicos al nacer y que nunca presentan ictericia. Sin embargo, su concentración de Hb puede disminuir de forma anormalmente rápida después de nacer y pueden encontrarse valores de apenas 6 g/dL hasta 30 días después. Por lo tanto, todos los neonatos con anticuerpos maternos en sus eritrocitos (prueba de antiglobulina directa positiva) deben someterse a seguimiento por un breve periodo después de nacer.

Los lactantes con afectación moderada pueden tener o no anemia al nacer, pero el ritmo de destrucción de eritrocitos es tal que se produce ictericia en pocas horas. No se observa ictericia al nacer, dado que antes de esto la bilirrubina se excreta por transferencia placentaria. En las 48 a 72 h que siguen al nacimiento, la bilirrubina plasmática puede aumentar de 350 a 700 $\mu\text{mol/L}$. El índice de aumento de la bilirrubina plasmática se rige en parte por la rapidez de destrucción eritrocítica y en parte por el grado de madurez del mecanismo de excreción de bilirrubina. Como resultado del escaso desarrollo de dicho mecanismo en muchos lactantes es muy común que un niño con Hb del cordón umbilical dentro del intervalo normal (límite inferior, 13.5 g/dL) sufra ictericia grave. El peligro relacionado con una elevada concentración de bilirrubina es el desarrollo de kernícterus por daño de los ganglios basales del encéfalo, con un cuadro clínico caracterizado por espasticidad y muerte a causa de insuficiencia respiratoria.

En el pasado, los recién nacidos muy afectados podían tornarse tan anémicos que sufrían insuficiencia cardíaca con hidropesía o incluso nacían muertos. Con el manejo moderno, ese cuadro clínico grave rara vez se observa.

Manejo de madre e hijo

Cuando una mujer embarazada acude a su primera cita en el servicio antenatal, se le debe tomar una muestra de sangre para verificar su estado ABO y RhD, así como analizar en busca de cualesquiera otros anticuerpos que pudieran reaccionar con antígenos provenientes del padre. Las mujeres negativas para RhD reciben de manera sistemática

profilaxis antenatal a las 28 y 34 semanas y en el lapso de 72 h después del parto. Esto incluye una inyección intramuscular de inmunoglobulina anti-D, que previene la inmunización activa en caso de transferencia de eritrocitos a través de la placenta. Además, cualquier suceso potencialmente sensibilizador también se trata con administración adicional de anti-D; entre tales sucesos figuran traumatismo abdominal, amenaza de aborto o aborto espontáneo después de la semana 12. Es posible determinar el tamaño de cualquier hemorragia fetomaterna mediante la técnica de Kleihauer-Betke. Esta técnica aprovecha la sensibilidad diferencial al ácido de las células que contienen hemoglobina fetal y las que contienen globinas de adulto. El tratamiento de los frotis de sangre materna con un preparado ácido lixivia sólo la globina adulta de las células. Los eritrocitos de la circulación fetal pueden contarse entonces y definirse el tamaño de la hemorragia fetomaterna. De este modo es posible el ajuste apropiado de la dosis correcta de inmunoglobulina anti-D.

En embarazos con probabilidad de estar afectados es útil el examen ecográfico para detectar hidropesía fetal, y puede usarse ecografía Doppler de la arteria cerebral media para valorar anemia fetal. Si se confirma anemia mediante muestreo de sangre fetal guiado por ultrasonido, puede iniciarse la transfusión intrauterina. Dado que alrededor de la mitad de la cantidad total de mortinatos ocurre después de la semana 36 del embarazo, la inducción a las 36 semanas reduce la incidencia de mortinatos.

Cuando hay anti-D en el plasma materno, se obtiene sangre del cordón umbilical en el parto, y la presencia de anticuerpo en los eritrocitos del lactante se confirma a través de la prueba de antiglobulina directa. Otras investigaciones esenciales son biometría hemática completa y examen del frotis de sangre periférica en busca de indicios de hemólisis, más valoración de las concentraciones de bilirrubina.

El tratamiento habitual de la EHN implica exsanguinotransfusión para neonatos con anemia o hiperbilirrubinemia (o ambas) graves ($>350 \mu\text{mol/L}$) o hiperbilirrubinemia que aumenta con rapidez. En caso de hiperbilirrubinemia menos grave, la fototerapia es eficaz para reducir la bilirrubina al inducir la fotoisomerización a formas más fáciles de excretar sin necesidad de conjugación.

Enfermedad hemolítica por anti-A y anti-B

La enfermedad hemolítica por anti-A o anti-B se limita casi por completo a lactantes de los grupos A y B nacidos de madres del grupo O; son en particular madres del grupo O las que tienen anti-A y anti-B de la clase IgG que puede cruzar la placenta. La EHN por ABO (de todos los grados de gravedad) afecta a

casi 1 de cada 150 neonatos. Con la aparición de la profilaxis eficaz anti-D, la enfermedad de importancia clínica en la actualidad se debe más a menudo a anticuerpos anti-A o anti-B, además de anti-D dentro del sistema Rh, o rara vez a la participación de otros sistemas de grupos sanguíneos. A deferencia de la EHN debida a anti-D, la EHN por ABO puede verse en el primer embarazo, dado que de manera natural hay anticuerpos ABO. La EHN por ABO es casi siempre muy leve; no ocurren mortinatos, la anemia grave es rara y el niño pocas veces requiere exsanguinotransfusión. Por lo regular basta la fototerapia para reducir los valores de bilirrubina. Un dato consistente es la presencia de esferocitos en la inspección de frotis de sangre del cordón umbilical. En determinadas partes del mundo, la EHN por ABO es incluso más común que en Reino Unido. Esto puede deberse en parte a las altas concentraciones de IgG anti-A y anti-B en tales poblaciones.

Donación de sangre y componentes sanguíneos

La donación voluntaria de sangre proporciona eritrocitos, plaquetas, productos del plasma y granulocitos para transfusión. En esta sección se revisan los tipos de productos hemáticos y sus usos, así como los problemas potenciales relacionados con las transfusiones.

Los concentrados de eritrocitos son el producto hemático de mayor uso. Se administran en un volumen aproximado de 300 mL. Se extrae la mayor parte del plasma, lo que deja unos 20 mL; se emplea una mezcla de solución salina con adenina, glucosa y manitol (SAG-M) en lugar del resto del plasma, lo que mantiene la salud de los eritrocitos en almacenamiento. Una unidad de concentrado eritrocítico dura 35 días a 3° a 7°C, aunque la sangre almacenada tiende a presentar menores concentraciones de 2,3-DPG. Asimismo, se extraen de manera sistemática los leucocitos de los componentes eritrocíticos.

El plasma fresco congelado (PFC) también se obtiene de donaciones de sangre entera o por aféresis. La sangre se centrifuga para separar el plasma y las fases celulares, y el plasma fresco se congela hasta por un año. El PFC se usa para reponer deficiencias de factores de la coagulación en casos en que se pierden múltiples factores (p. ej., coagulación intravascular diseminada con síntomas hemorrágicos, o como parte de un protocolo de transfusión masiva; véase más adelante). Un producto ligeramente distinto, el crioprecipitado, es rico en fibrinógeno, y se obtiene por descongelación controlada de PFC. Además de fibrinógeno, otros componentes de alto peso molecular también se concentran en el crioprecipitado, como el factor de

von Willebrand. El crioprecipitado es un excelente producto para reponer fibrinógeno en la CID.

Las plaquetas para transfusiones se obtienen de donaciones de sangre entera, una vez más por centrifugación. Una sola dosis de plaquetas para adulto requiere el componente plaquetario de la sangre entera de varios donadores. Las plaquetas también pueden colectarse por aféresis; este método, más eficiente, permite obtener una dosis de plaquetas de un solo donador, lo cual expone al receptor a la sangre de menos donadores individuales. Las plaquetas se almacenan a 22°C con agitación constante; se ha demostrado que éste es el mejor método para mantener su funcionamiento, pero eleva el riesgo de contaminación bacteriana. Por lo tanto, este componente sanguíneo tiene vida de almacenamiento relativamente breve de cinco días y las existencias deben manejarse de manera cuidadosa.

Entre los componentes menos utilizados están los granulocitos. Los casos en que se requieren transfusiones de granulocitos son muy limitados, pero algunas veces se emplean en pacientes muy neutropénicos en estado grave con septicemia, y en aquellos en quienes los tratamientos estándares para la septicemia no han logrado inducir una respuesta. Al igual que las plaquetas, los granulocitos se obtienen por centrifugación de sangre entera o por aféresis; sin embargo, al colectar granulocitos, los donadores deben estimularse con G-CSF a fin de asegurar que se obtengan cantidades adecuadas de células.

Peligros de la transfusión sanguínea: el Informe SHOT

Como en todas las intervenciones médicas, los beneficios de la transfusión deben ponderarse contra los riesgos relacionados. Existe un marco legal que asegura los mejores estándares posibles para la transfusión, con regulaciones encaminadas a vigilar todos los aspectos de recolección, almacenamiento y administración. En Reino Unido, todos los incidentes adversos después de transfusiones sanguíneas se informan al *Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Committee*. La naturaleza de los incidentes y la frecuencia relativa informada entre 1996 y 2010 se presentan en la figura 15-1.

El error más común que se informó al comité SHOT en ese periodo fue la transfusión de un producto hemático incorrecto, por lo regular un componente dirigido a otro paciente. Las principales razones de ello son administrativas: por ejemplo, errores en el etiquetado de las muestras de sangre tomadas para pruebas de compatibilidad cruzada, y falta de verificación de la concordancia del nombre en el tubo de sangre con el nombre del receptor. Dado que esto genera la posibilidad de transfusiones con incompatibilidad ABO potencialmente letales,

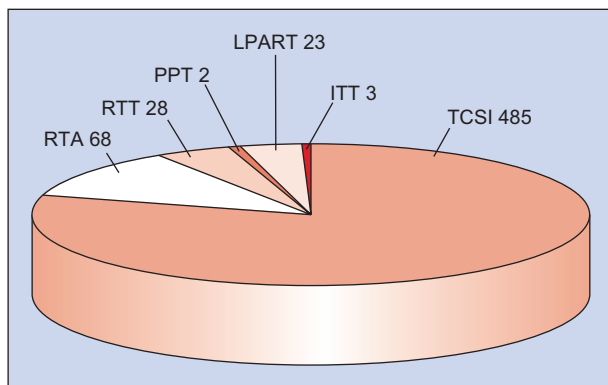


Figura 15-1. Gráfica que muestra los peligros de la transfusión en Reino Unido de 1996 a 2010, informados al comité SHOT. Notas: LPART, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión; ITT, infección transmitida por transfusión; RTA, reacción transfusional aguda; RTT, reacción transfusional tardía; PPT, púrpura postransfusional; TCSI, transfusión de componente sanguíneo incorrecto.

Fuente: UK SHOT Committee report 1010.

es crucial el establecimiento de medidas para reducir el riesgo. Algunos hospitales han instituido un sistema de código de barras para la transfusión sanguínea, en el cual la pulsera en la muñeca del paciente y la muestra para pruebas de compatibilidad cruzada se etiquetan con el mismo código de barras al momento de la venipunción. Cuando el producto hemático para la transfusión de sangre se elige en el laboratorio de transfusiones, dicho producto también se marca con el mismo código de barras. Para realizar la transfusión, debe usarse un lector de códigos de barras con objeto de confirmar que se suministra el producto correcto al paciente correcto; ello reduce la probabilidad de administrar la unidad incorrecta. Procesos simples como éste disminuyen en grado significativo la posibilidad de transfundir sangre destinada a otro paciente.

Reacciones hemolíticas por incompatibilidad de eritrocitos

Los signos y síntomas que se observan después de la transfusión de sangre incompatible dependen de si las células transfundidas sufren hemólisis intravascular o extravascular. La lisis intravascular causa hemoglobinemia y hemoglobinuria y casi siempre se debe a la acción de anti-A y anti-B, que son ambos potentes activadores del sistema del complemento. Los síntomas se presentan unos pocos minutos a varias horas después del comienzo de la transfusión de sangre con incompatibilidad de ABO, y entre ellos se incluyen inquietud, ansiedad, fiebre, escalofrío, rubor facial, dolor lumbar y torácico, vómito y diarrea. Si la reacción es grave se presentan colapso circulatorio e insuficiencia renal aguda. Algunas veces se presenta hemorragia por coagulación intravascular diseminada.

No sólo la administración de eritrocitos puede provocar reacciones por incompatibilidad de ABO. La administración de PCR o plaquetas con plasma que contenga anticuerpos anti-A o anti-B

del donador también puede inducir la lisis de los eritrocitos del propio receptor si se infunde el producto equivocado al paciente equivocado.

El manejo inmediato de una transfusión incompatible consiste en suspender la transfusión y conservar la bolsa y el equipo usados para que el laboratorio de transfusión pueda verificar el grupo del producto hemático. Es esencial el apoyo circulatorio y tal vez incluso se requieran inótrpos. En ocasiones se necesita furosemida para tratar de mantener la diuresis. La CID, si se presenta, debe tratarse de la manera regular. Cuando sobreviene la muerte, se debe casi siempre a CID grave o a insuficiencia renal. La mortalidad global después de incompatibilidad de ABO es quizá del orden del 10%.

En contraste, cuando la transfusión sanguínea es seguida por destrucción extravascular de eritrocitos, sólo hay escalofrío y fiebre, que ocurren una o más horas después del inicio de la transfusión. El anticuerpo más común que produce destrucción extravascular es anti-D. Este tipo de incompatibilidad casi nunca es seguido por insuficiencia renal.

Otro tipo de complicación hemolítica es la reacción transfusional hemolítica tardía (RTT). Se presenta en un receptor que se ha inmunizado antes por transfusión o embarazo, pero en quien el título de anticuerpo plasmático se ha tomado demasiado débil para poder identificarlo. Después de la transfusión se presenta una inmunorrespuesta secundaria y el título de anticuerpo se eleva con rapidez, causando hemólisis, por lo regular unos siete días más tarde. De manera habitual se presentan anemia, fiebre, ictericia y en ocasiones hemoglobinuria. La causa más común de estas reacciones son anticuerpos contra antígenos eritrocíticos Kidd (Jk) y contra el sistema Rh.

Infecciones transmitidas por transfusión

El riesgo de infecciones transmitidas por transfusión (ITT) ha declinado en la última década debido a

la adopción de varias estrategias de seguridad. En el periodo de 1996 a 2010, sólo se informaron al SHOT 69 ITT. La mayoría de las ITT se debe a contaminación bacteriana, que es más común en componentes plaquetarios debido a sus condiciones de almacenamiento. Otras ITT teóricas son hepatitis B (VHB), virus de la leucemia de linfocitos T humana (VLTH), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis C (VHC). Como sería previsible, se usan programas de detección muy rigurosos para asegurar que en los suministros de sangre no ingresen componentes infectados.

Se han creado varios candados en los procedimientos de seguridad. La *autoexclusión* es un contribuyente importante a la seguridad de la sangre. Se pide no donar a aquellos donadores potenciales que se encuentran en categorías “de alto riesgo”, por ejemplo los que viajaron en fechas recientes a países tropicales (riesgo de transmisión de paludismo) y los que tienen antecedentes de consumo de drogas intravenosas. Después de esto se realizan pruebas en cada componente donado. Por ejemplo, para la hepatitis C, una combinación de pruebas serológicas y de amplificación de ácidos nucleicos para detectar RNA viral ha reducido el riesgo de contraer el VHC por una transfusión en un cálculo de 1 en 22 millones. También se emplea una combinación de pruebas serológicas y moleculares para detectar VHB, VIH, VLTH y sífilis, entre otras infecciones, en todas las muestras. La probabilidad prevista de que una unidad de sangre infectada con VIH ingrese en el suministro de Reino Unido es de 1 en 5 000 000, y para la hepatitis B la probabilidad es cercana a 1 en 500 000.

Un protocolo de seguridad adicional consiste en usar *tecnología de desactivación de patógenos* a fin de desactivar virus, bacterias, hongos y protozoarios. La adición de solvente/detergente desactiva la envoltura lipídica de virus como VHB, VHC, VIH y VLTH, y de otros como virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV). Este proceso sólo es apropiado para componentes acelulares (p. ej., inmunoglobulina intravenosa). Otro método para desactivar patógenos es el empleo de sistemas fotoquímicos como compuesto de soraleno-S59 en el cual, después de agregar el soraleno, el producto hemático se expone a radiación ultravioleta A de alta intensidad. Esta tecnología se encuentra en uso en varios países y tiene la ventaja adicional de prolongar la vida de almacenamiento de algunos productos hemáticos (p. ej., plaquetas). También es posible detectar infección bacteriana antes de administrar el componente mediante el uso de tecnologías como la Bact/Alert. En ésta se emplea un sensor colorimétrico permeable a gas y luz reflejada para medir la producción de CO₂ por el metabolismo bacteriano en un producto hemático. A medida que las concentraciones de CO₂ aumentan, el color de la ampollita de Bact/Alert se torna amarillo, lo que

incrementa la reflectancia y posibilita la detección de las primeras fases de una infección bacteriana. La vigilancia frecuente con este sistema limita el número de unidades potencialmente infectadas que ingresan en el suministro de productos hemáticos.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante

La ECJ pertenece al grupo de trastornos de encefalopatía espongiforme transmisibles y existe en los tipos familiar, esporádica y variante. Se presupone que el agente patógeno es una proteína prion, que causa enfermedad al afectar la conformación normal de otras proteínas. Tiene un largo periodo de incubación y hasta la fecha no hay tratamiento para la degeneración progresiva del sistema nervioso central que este trastorno causa. La demencia rápidamente progresiva es seguida por muerte temprana. En la década de 1980 en Reino Unido hubo alarma por la forma variante de la ECJ durante el brote de encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Esto suscitó considerable preocupación por la posibilidad de transmisión del prion causante a través de la cadena alimentaria, con la aparición de la enfermedad en seres humanos después de consumir carne de los bovinos afectados. El largo periodo de incubación hizo surgir el espectro de muchas personas potencialmente infectadas aunque aún asintomáticas.

También se informó que la ECJ-v podía propagarse por transfusión sanguínea. Como precaución, los servicios de sangre de Reino Unido excluyen a cualquier donador potencial que recibió productos hemáticos de individuos que luego desarrollaron ECJ-v o que donaron sangre a éstos, o que recibieron una transfusión desde 1980. Además, en todas las unidades de sangre se extrae la mayoría de los leucocitos para reducir el número de glóbulos blancos potencialmente infectados de donadores que transmiten la enfermedad. En la actualidad no existen pruebas de detección para ECJ-v.

Citomegalovirus

El CMV es un virus del herpes de DNA relacionado con leucocitos y puede transmitirse a través de secreciones respiratorias, por contacto sexual y durante el parto. La incidencia de anticuerpos contra CMV varía en diferentes partes del mundo, de 30 a 80% o más. Como en la mayoría de los virus del herpes, el virus persiste de manera latente después de infección.

En personas inmunocompetentes, la enfermedad causada por el CMV varía de una infección subclínica a la aparición de linfadenopatía y una hepatitis leve. El principal peligro de la infección por CMV se observa en niños y pacientes inmunodeficientes, y por tanto la prevención de las infecciones por CMV a través de transfusiones

sanguíneas se dirige a grupos de pacientes definidos. Los neonatos prematuros de bajo peso al nacer de madres sin anticuerpo anti-CMV se hallan en riesgo especial. Los individuos que reciben trasplantes de médula ósea y órgano sólido también están en riesgo (véase capítulo 12). En consecuencia, para estos pacientes se reserva sangre negativa para anticuerpo anti-CMV, aunque la eliminación de leucocitos (que ahora es una práctica estándar) ofrece un grado similar de protección contra las infecciones por CMV transmitidas mediante transfusión.

Otras infecciones

Otras infecciones que se transmiten por transfusión son sífilis y paludismo. La transmisión de la sífilis se previene mediante pruebas serológicas de los donadores. Otro factor de importancia es el almacenamiento de la sangre a 4°C, dado que las espiroquetas no sobreviven más de unos cuantos días en estas condiciones. Con respecto al paludismo, los individuos que han vuelto de una zona en que el paludismo es endémico no se aceptan como donadores durante seis meses. Toda persona con prueba de anticuerpo antipalúdico (PAP) positiva se descarta de manera sistemática para la donación. También se han transmitido por transfusión brucelosis, babesiosis, enfermedad de Chagas (por *Trypanosoma cruzi*), virus del Nilo Occidental (que ya se encuentra en EU y Canadá) y parvovirus B19, que no es desactivado por los métodos con detergente.

Dado que de tiempo en tiempo emergen nuevas enfermedades, siempre persiste el riesgo de ITT. Por ello es importante que la transfusión sólo se administre cuando es esencial para la supervivencia o la calidad de vida, de tal modo que los beneficios claramente excedan los riesgos inciertos de la ITT.

Enfermedad de injerto contra hospedador relacionada con transfusión

En muy raras circunstancias, la transfusión de leucocitos viables en productos hemáticos produce enfermedad de injerto contra hospedador relacionada con transfusión (EICH-RT). Este trastorno, que es casi siempre letal, se observa en pacientes con disfunción inmunitaria, pero también puede ocurrir cuando una persona recibe un componente sanguíneo de un donador que comparte un haplotipo HLA. Cualquiera de estas situaciones significa que los linfocitos transfundidos no se eliminan del modo normal, pero pueden prender y funcionar en el receptor, lo que produce un cuadro clínico que incluye exantema e insuficiencia de la médula renal. Puede eliminarse con irradiación de

los productos hemáticos (eritrocitos, plaquetas o plasma) antes de la administración. Los individuos sometidos a trasplante de médula ósea, los que tienen linfoma de Hodgkin y los que han recibido quimioterapia con análogos de purina (p. ej., fludarabina) figuran entre quienes deben recibir sólo productos hemáticos irradiados para evitar esta complicación.

Hipersensibilidad de tipo inmediato

Pueden precipitarse reacciones de hipersensibilidad poco después de la transfusión de sangre o plasma. A menudo se desconocen los anticuerpos causantes, pero algunas reacciones graves se deben a anticuerpos anti-IgA. La deficiencia de IgA es rara, pero los sujetos que carecen de IgA, y que antes se habían sensibilizado contra esta inmunoglobulina, pueden manifestar reacciones alérgicas si se administran productos hemáticos que contienen IgA. En casos leves, las características pueden limitarse a urticaria, eritema, exantema maculopapular o edema periorbitario. En las reacciones más graves ocurre hipotensión; son raros broncoespasmo y edema laríngeo.

Probablemente se desarrollan reacciones de hipersensibilidad leves de cualquier causa en alrededor de 1 a 3% de las transfusiones y pueden tratarse con antihistamínicos. Las reacciones graves son muy raras (1:20 000) y pueden requerir la administración de hidrocortisona y adrenalina.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (LPART)

Esta complicación se presenta después de la transfusión de componentes sanguíneos ricos en plasma y al parecer se debe a la interacción de anticuerpos antileucocito del donador en el componente sanguíneo transfundido con los leucocitos del receptor. Sin embargo, aún no se comprende del todo la patogenia de la LPART. Es probable que se requieran "golpes" adicionales para que se produzca el cuadro clínico, dado que la LPART se observa más a menudo en pacientes ya enfermos con patología pulmonar.

Los signos y síntomas de la LPART se presentan en las 6 h que siguen a la transfusión; disnea e hipotensión se acompañan de infiltrados bilaterales en la radiografía torácica. El diagnóstico diferencial de edema pulmonar se descarta mejor al determinar la presión venosa central: mientras que en la sobrecarga hídrica es alta, en la LPART se esperaría que fuera baja. El tratamiento es paliativo, y los donadores de la sangre de la cual se obtuvieron productos hemáticos se excluyen de la donación de más componentes.

Sobrecarga circulatoria

La sobrecarga circulatoria con insuficiencia cardiaca resultante puede inducirse con facilidad mediante la transfusión sanguínea demasiado rápida, en especial en ancianos y en personas que han estado anémicas por algún tiempo. Los primeros signos son disnea, crepitaciones en las bases pulmonares y elevación de la presión venosa yugular. Suspender la transfusión es la primera maniobra terapéutica, seguida de diuresis en caso necesario. El ritmo al que se transfunde la sangre debe ajustarse al grado de urgencia de la situación clínica y a la aptitud cardiovascular del paciente.

Efectos tóxicos del citrato

Los efectos tóxicos del citrato se deben a la reducción del calcio ionizado en el plasma del paciente, y pueden causar problemas significativos si es necesario administrar con rapidez grandes volúmenes de sangre almacenada. Los signos típicos son temblores y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Las velocidades de administración muy altas pueden hacer necesario administrar gluconato de calcio, para evitar esta complicación.

Otros peligros

Antes de la extracción universal de los leucocitos de los productos hemáticos se activaban reacciones febriles en 0.5 a 1% de las transfusiones. Las reacciones se debían a la presencia de pirógenos (p. ej., polisacáridos bacterianos solubles) en el anticoagulante o a la presencia en el receptor de anticuerpos anti-HLA o anticuerpos específicos de granulocitos, como resultado de inmunización durante embarazo o transfusiones previas. Ambas situaciones ya no se presentan en la actualidad.

Control de las reacciones transfusionales

El primer diagnóstico por excluir es una reacción transfusional hemolítica aguda. Por lo tanto, en cualquier paciente con fiebre, hipotensión por taquicardia, disnea o dolor torácico/abdominal, la primera medida siempre es suspender la transfusión y verificar que los detalles correctos del paciente estén escritos en el componente que se transfunde. Cualquier sospecha de incompatibilidad de ABO debe llevar a instituir apoyo circulatorio con líquidos IV, vigilancia cuidadosa de pulso, presión arterial y diuresis, y tratamiento paliativo de cualquier CID en desarrollo. La bolsa del

componente hemático debe reenviarse al laboratorio de transfusión con una muestra nueva de sangre del paciente para compatibilidad cruzada; si se han transfundido células incompatibles, aún pueden detectarse en la sangre del paciente. También deben enviarse muestras para análisis en busca de hemólisis intravascular, con estudios como biometría hemática completa, haptoglobina sérica y hemoglobinuria, entre otros.

Si bien es improbable que otras reacciones hemolíticas sean tan graves, deben manejarse de manera similar. Es importante descartar mediante la realización de cultivos de sangre la posibilidad de contaminación bacteriana de las unidades usadas. De ser necesario, se comienza la administración empírica de antibióticos de amplio espectro una vez que se han tomado muestras para cultivo.

En condiciones ideales, las reacciones alérgicas graves se tratan al principio al suspender la transfusión y reenviar la unidad al laboratorio, como ya se mencionó. La clorfeniramina puede ser de utilidad, pero es probable que las reacciones graves requieran oxígeno y salbutamol nebulizado, más adrenalina intramuscular en caso de colapso circulatorio.

Además de las reacciones descritas antes, puede ocurrir disnea aguda a causa de la sobrecarga circulatoria (en la cual un signo físico clave es presión venosa elevada) y en la LPART. La diuresis está claramente indicada en la primera, mientras que la segunda se trata con medidas paliativas, y apoyo ventilatorio en caso necesario.

Si tan sólo hay fiebre leve, bastan intervenciones sencillas (p. ej., administrar un antipirético y reducir la velocidad de transfusión); de modo similar, si es evidente una reacción alérgica leve (p. ej., urticaria), puede ser de utilidad la clorfeniramina seguida del reinicio más lento de la transfusión.

Las reacciones transfusionales tardías son más difíciles de diagnosticar e investigar, debido a que se pierde el vínculo temporal con la transfusión. Sin embargo, aún es importante establecer la naturaleza de la reacción de tal modo que las transfusiones futuras se manejen de manera eficaz. Entre las investigaciones apropiadas se incluyen biometría hemática completa, prueba de antiglobulina directa, bilirrubina sérica y valoración del funcionamiento renal. Rara vez se requiere tratamiento, pero quizá no se observe el aumento esperado en la hemoglobina después de la transfusión.

Transfusión masiva

Los pacientes con hemorragia aguda (es decir, pérdida de eritrocitos y plasma) necesitan la transfusión de grandes cantidades de concentrado eritrocítico. La transfusión masiva se ha definido como la reposición de un volumen sanguíneo en el transcurso de 24 h,

o la reposición de 50% del volumen circulante en 3 h. En tales urgencias es crítico que haya buena comunicación entre el médico responsable del paciente y el personal del banco de sangre. La sangre compatible está disponible por lo general en los 15 min que siguen a la llegada al banco de sangre de la muestra para pruebas de compatibilidad cruzada, lo que evita la necesidad de suministrar sangre "de donador universal" (sangre de grupo O RhD negativa). Con la transfusión de muchas unidades de concentrado eritrocítico es posible que el paciente se torne deficiente en componentes plasmáticos clave como factores de la coagulación, y

también puede tornarse trombocitopénico (incluso en ausencia de CID). Existen datos limitados para guiar la práctica de la transfusión en este campo, pero la administración de una unidad de PFC por dos concentrados eritrocitarios es eficaz para reponer factores de la coagulación. También deben reponerse fibrinógeno y plaquetas, con dos fracciones de crioprecipitado fracción de concentrado plaquetario (CP) por cada seis a ocho fracciones de concentrado eritrocítico. Siempre que sea posible, este procedimiento general debe personalizarse mediante pruebas de laboratorio de biometría hemática completa y perfil de coagulación.

Lecturas adicionales

Libros de referencia general

- Bain, B.J. (2006) *Blood Cells: A Practical Guide*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Bain, B.J., Bates, I., Laffan, M.A. & Lewis, S.M. (2012) *Dacie and Lewis Practical Haematology*, 11th ed. Amsterdam: Elsevier.
- Hoffbrand, V., Pettit, J.E. & Vyas, P. (2009) *Color Atlas of Clinical Hematology*, 4th ed. Amsterdam: Elsevier Health.
- Kaushansky, K., Lichtman, M.A., Beutler, E., Kipps, T.J., Prchal, J. & Seligsohn, U. (2010) *Williams Hematology*, 8th ed. New York: McGraw-Hill.
- Orkin, S.H., Nathan, D.G., Ginsburg, D., Look, A.T., Fisher, D.E. & Lux IV, S. (2008) *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood: Expert Consult: Online and Print*, 7th ed. Philadelphia: Saunders Publishing.
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J. & Vardiman, J.W. (2008) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*, 4th ed. Geneva: WHO Press.

Capítulo 1 Introducción a la hematopoyesis

- Kaushansky, K.N. (2006) Mechanisms of disease: Lineage-specific hematopoietic growth factors, *New England Journal of Medicine*, May 11; 354: 2034-2045.
- Orkin, S.H. & Zon, L.I. (2008) Hematopoiesis: An evolving paradigm for stem cell biology, *Cell*, February 22; 132(4): 631-644.
- Osawa, M., Hanada, J., Hamada, H., & Nakauchi, H. (1996) Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell, *Science*, July 12; 273(5272): 242-245.
- Palis, J. (2008) Ontogeny of erythropoiesis, *Current Opinion in Hematology*, May; 15(3): 155-161.

- Zhu, J. & Emerson, G. (2002) Hematopoietic cytokines, transcription factors and lineage commitment, *Oncogene*, 21(21): 3295-3313.

Capítulo 2 Anemia: principios generales

- Fleming, R.E. & Ponka, P.N. (2012) Iron overload in human disease, *New England Journal of Medicine*, January 26; 366(4): 348-359.
- Ganz, T. & Nemeth, E. (2011) The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders, *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, 2011: 538-542.
- Goonewardene, M., Shehata, M. & Hamad, A. (2012) Best Practice and Research: *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, February; 26(1): 3-24.
- Kaferle, J. & Strzoda, C.E. (2009) Evaluation of macrocytosis, *American Family Physician*, Feb 1; 79(3): 203-208.
- Lankhorst, C.E. & Wish, J.B. (2010) Anemia in renal disease: Diagnosis and management, *Blood Reviews*, Jan; 24(1): 39-47.
- Liu, K. & Kaffes, A.J. (2012) Iron deficiency anaemia: A review of diagnosis, investigation and management, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, February; 24(2): 109-116.
- Roy, C.N. (2010) Anemia of inflammation, *Hematology: American Society for Hematology Education Program*, 2010: 276-280.
- Solomon, L.R. (2007) Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment, *Blood Reviews*, May; 21(3): 113-130.
- Weiss, G. & Goodnough, L.T. (2005) Medical progress: Anemia of chronic disease, *New England Journal of Medicine*, 352: 1011-1023.

Capítulo 3 Anemias hemolíticas

- An, X. & Mohandas, N. (2008) Disorders of red cell membrane. *British Journal of Haematology*, May; 141(3): 367-375.
- Barcellini, W., Bianchi, P., Fermo, E., Imperiali, E.G., Marcello, A.P., Vercellati, C., Zaninoni, A. & Zanella, A. (2011) Hereditary red cell membrane defects: Diagnostic and clinical aspects, *Blood Transfusion*, July; 9(3): 274-277.
- Bruce, L.J. (2008) Red cell membrane transport abnormalities, *Current Opinion in Hematology*, May; 15(3): 184-190.
- Fibach, E. & Rachmilewitz, E. (2008) The role of oxidative stress in hemolytic anemia, *Current Molecular Medicine*, Nov; 8(7): 609-619.
- Garratty, G. (2009) Drug-induced immune hemolytic anemia, *Hematology: American Society for Hematology Education Program*, 2009: 73-79.
- Hoffman, P.C. (2009) Immune hemolytic anemia: Selected topics, *Hematology: American Society for Hematology Education Program*, 2009: 80-86.
- Parker, C.J. (2008) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An historical overview, *Hematology: American Society for Hematology Education Program*, 2008: 93-103.
- Petz, L.D. (2008) Cold antibody autoimmune hemolytic anemias, *Blood Review*, Jan; 22(1): 1-15.
- Tavazzi, D., Taher, A. & Cappellini, M.D. (2008) Red blood cell enzyme disorders: An overview, *Pediatric Annals*, May; 37(5): 303-310.

Capítulo 4 Trastornos de la síntesis de globinas

- Bauer, D.E. & Orkin, S.H. (2011) Update on fetal hemoglobin gene regulation in hemoglobinopathies, *Current Opinion in Pediatrics*, Feb; 23(1): 1-8.
- Bunn, H.F., Nathan, D.G., Dover, G.J., Hebbel, R.P., Platt, O.S., Rosse, W.F. & Ware, R.E. (2010) Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease, *Blood*, August 5; 116(5): 687-692.
- Higgs, D.R., Engel, J.D. & Stamatoyannopoulos, G. (2012) Thalassemia, *Lancet*, January 28; 379(9813): 373-383.
- Paul, R.N., Castro, O.L., Aggarwal, A. & Oneal, P.A. (2011) Acute chest syndrome: Sickle cell disease, *European Journal of Haematology*, September; 87(3): 191-207.
- Rees, D.C., Williams, T.N. & Gladwin, M.T. (2010) Sickle-cell disease, *Lancet*, December 11; 376(9757): 2018-2031.
- Verduzco, L.A. & Nathan, D.G. (2009) Sickle cell disease and stroke, *Blood*, December 10; 114(25): 5117-5125.

Capítulos 5 a 13 Cánceres

hematológicos, anemia aplásica y aplasia eritrocítica pura

- Swerdlow et al. (2008) (véase antes la referencia completa en Libros de referencia general) describen de manera concisa y muy clara todos los cánceres hematológicos y trastornos relacionados y se recomienda su libro a los estudiantes de hematología que requieren un abordaje más profundo, en particular en lo relativo a patología y genética de los trastornos. Para los estudiantes que necesitan más información sobre manejo y tratamiento se recomiendan las siguientes referencias.
- Campbell, P.J., Maclean, C., Beer, P.A., Buck, G., Wheatley, K., Kiladjan, J.J. et al. (2012) Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: Analysis of the prospective PTI cohort, *Blood*, August 16; 120(7): 1409-1411.
- Cavalli, F., Isaacson, P.G., Gascoyne, R.D. & Zucca, E. (2001) MALT lymphomas, *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, 2001: 241-258.
- Cervantes, F., Dupriez, B., Passamonti, F., Vannucchi, A.M., Morra, E., Reilly, J.T. et al. (2012) Improving survival trends in primary myelofibrosis: An international study, *Journal of Clinical Oncology*, August 20, 30:2981-2987.
- Chakraverty, R. & Mackinnon, S. (2011) Allogeneic transplantation for lymphoma, *Journal of Clinical Oncology*, May 10; 29(14):1855-1863.
- Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R. et al. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma, *New England Journal of Medicine*, 346(4): 235-242.
- Craddock, C. (2000) Haemopoietic stem-cell transplantation: Recent progress and future promise, *Lancet Oncology*, December; 1: 227-234.
- Deng, C., Lee, S. & O'Connor, O.A. (2012) New strategies in the treatment of mantle cell lymphoma, *Clinical Cancer Research*, 18(13): 3499-3508.
- Eich, H.T., Diehl, V., Görgen, H., Pabst, T., Markova, J., Debus, J. et al. (2010) Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial, *Journal of Clinical Oncology*, 28: 4199-4206.
- Evens, A.M., Hutchings, M. & Diehl, V. (2008) Treatment of Hodgkin lymphoma: The past, present, and future, *National Clinical Practice Oncology*, 5: 543-556.

Fields, P.A. & Linch, D.C. (2012) Treatment of the elderly patient with diffuse large B-cell lymphoma, *British Journal of Haematology*, 157: 159-170.

Harrison, C.N. & Green, A.R. (2006) Essential thrombocythaemia, *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, 19: 439-453.

Jaffe, E.S. & Pittaluga, S. (2011) Aggressive B-cell lymphomas: A review of new and old entities in the WHO classification, *Hematology: American Society for Hematology Education Program*, 2011: 506-514.

Li, L., Bierman, P., Vose, J., Loberiza, F., Armitage, J.O. & Bociek R.G. (2011) High-dose therapy/ autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory marginal zone non-Hodgkin lymphoma, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 11: 253-256.

Linch, D.C. (2011) Burkitt lymphoma in adults, *British Journal of Haematology*, 156: 693-703.

Mahindra, A., Laubach, L., Raje, N., Munshi, N., Richardson, P.G. & Anderson, K. (2012) Latest advances and current challenges in the treatment of multiple myeloma. *Nature Reviews: Clinical Oncology*, 9:135-143.

Marcus, R., Imrie, K., Solal-Celigny, P., Catalano, J.V., Dmoszunska, A., Raposo, J.C. et al. (2008) Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma, *Journal of Clinical Oncology*, 26: 4579-4586.

Michallet, A. -S., Coiffier, B. & Salles, G. (2011) Maintenance therapy in follicular lymphoma, *Current Opinion in Oncology*, 23(5): 449-454.

Moreau, P., Richardson, P.G., Cavo, M., Orlowski, R.Z., San Miguel, J.F., Palumbo, A. & Harousseau, J.L. (2012) Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later, *Blood*, 120: 947-959.

Moskowitz, C. (2012) Diffuse large B Cell lymphoma: How can we cure more patients in 2012? *Best Practice and Research in Clinical Haematology*, 25(1): 41-47.

Passamonti, F. (2012) How I treat polycythemia vera, *Blood*, 120:275-284.

Tang, T., Tay, K., Quek, R., Tao, M., Tan, SY, Tan, L., & Lim, S.T. (2010) Peripheral T-cell lymphoma: Review and updates of current management strategies, *Advances in Hematology*, 2010: 1-8.

Tefferi, A. (2011) Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management, *American Journal of Hematology*, 86: 1017-1026.

Weisenburger, D.D., Savage, K.J., Harris, N.L., Gascoyne, R.D., Jaffe, E.S., MacLennan, K.A. et al. (2011) Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project, *Blood*, 117(12): 3402-3408.

Wündisch, T., Thiede, C., Morgner, A., Dempfle, A., Günther, A., Liu, H. et al. (2005) Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication, *Journal of Clinical Oncology*, 23(31): 8018-8024.

Capítulo 14 Hemostasia, sangrado anormal y tratamiento anticoagulante

Baglin, T., Gray, E., Greaves, M., Hunt, B.J., Keeling, D., Machin, S. et al. (2010) Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia, *British Journal of Haematology*, 149: 209-220.

Cuker, A. & Cines, D.B. (2012) How I treat heparin-induced thrombocytopenia, *Blood*, 119: 2209-2218.

George, J.N. (2010) How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010, *Blood*, 116: 4060-4069.

Guyatt, G.H., Akl, E.A., Crowther, M., Schunemann, H.J., Gutterman, D.D., Zelman Lewis, S. & American College of Chest Physicians (2012) Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest*, 141: 48S-52S.

Hay, C.R., Brown, S., Collins, P.W., Keeling, D.M. & Liesner, R. (2006) The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: A guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation, *British Journal of Haematology*, 133: 591-605.

Keeling, D., Baglin, T., Tait, C., Watson, H., Perry, D., Baglin, C., Kitchen, S. & Makris, M. (2011) Guidelines on oral anticoagulation with warfarin, fourth edition, *British Journal of Haematology*, 154: 311-324.

Keeling, D., Mackie, I., Moore, G.W., Greer, I.A., Greaves, M. & British Committee for Standards in Haematology (2012) Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome, *British Journal of Haematology*, Feb 8, doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x.

Levi, M., Toh, C.H., Thachil, J. & Watson, H.G. (2009) Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology, *British Journal of Haematology*, 145: 24-33.

Provan, D., Stasi, R., Newland, A.C., Blanchette, V.S., Bolton-Maggs, P., Bussell, J.B. et al. (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood*, 115: 168-186.

Rodeghiero, F., Castaman, G. & Tosetto, A. (2009) How I treat von Willebrand disease, *Blood*, 114: 1158-1165.

Capítulo 15 Grupos sanguíneos y transfusión de sangre

Alter, H.J. & Klein, H.G. (2008) The hazards of blood transfusion in historical perspective, *Blood*, October 1; 112(7): 2617-2626.

- Anstee, D.J. (2009) Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing, *Blood*, July 9; 114(2): 248-256.
- Brinc, D. & Lazarus, A.H. (2009) Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn, *Hematology. American Society for Hematology Education Program*, 2009:185-191.
- Egbor, M., Knott, P. & Bhide, A. (2012) Red-cell and platelet alloimmunisation in pregnancy, *Best Practice and Research in Clinical Obstetric Gynaecology*, February; 26(1): 119-132.
- Isbister, J.P., Shander, A., Spahn, D.R., Erhard, J., Farmer, S.L. & Hofmann, A. (2011) Adverse blood transfusion outcomes: Establishing causation, *Transfusion Medicine Reviews*, April; 25(2): 89-101.
- Kim, Y.A. & Makar, R.S. (2012) Detection of fetomaternal hemorrhage, *American Journal of Hematology*, April; 87(4): 417-423.
- Klein, H.G. & Anstee, D.J. (2007) *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 11th ed, Oxford: Wiley-Blackwell.
- McClelland, D.B.L. (2007) *Handbook of Transfusion Medicine*, 4th ed, Norwich: United Kingdom Blood Services, available at <http://www.transfusionguidelines.org.uk/index.aspx?publication=htm>, accessed 11 September 2011.
- Sachs, U.J. (2011) Recent insights into the mechanism of transfusion-related acute lung injury, *Current Opinion in Hematology*, November; 18(6): 436-442.
- SHOT, <http://www.shotuk.org/home/>, the Serious Hazards of Transfusion Scheme of the NHS blood and transplant service, accessed 11 September 2011.

Índice

NOTA: Los números de página en **negritas** indican cuadros y en *cursivas* corresponden a figuras

A

Ácido(s)

- acetilsalicílico, 32, 103, 120
- araquidónico, 116
- fólico, 12, 20, 48
- hipocloroso, 3
- retinoico, 96

Aclorhidria, 16

Acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), 108

Acrocianosis, 35

Agregación plaquetaria, 116

AHAI (anemia hemolítica autoinmunitaria), 34

caliente, 34

clasificación, **34**

por anticuerpos reactivos a calor, **34**

por anticuerpos reactivos a frío, **34**

Alelo de protrombina G20210A, 131

Amiloide

AA, 92

AL, 92

Amiloidosis, 88, 92

Amoxicilina, 55

Anagrelida, 103

Anemia(s), 10

aplásica, 110

causas, **110**

aplásica adquirida, 110

datos hematológicos, 111

diagnóstico, 112

etiología, 110

fisiopatología, 111

manifestaciones clínicas, 111

pronóstico, 112

tratamiento, 112

clasificación morfológica, 11, **12**

de Diamond-Blackfan, 113

de enfermedades crónicas, 19

de Fanconi, **111**

drepanocítica, 39, 46

manifestaciones clínicas, **47**

ferropénica, 12

hemolítica, **11, 12, 26**

adquiridas, 34

autoinmunitaria (AHAI), 34, 81

clasificación, 28

congénita, 29

farmacoinducida, 36

formulación de un diagnóstico, 28

inmunitaria (AHAI), 34

microangiopática, **37**

no inmunitaria, 36

no inmunitaria por fármacos, 37

macrocítica, 12, 19

mecanismos que provocan, **11**

microcítica, 12
 hipocrómica, 12, 18
 normocítica, 12, 19
 causas, 19
 normocrómica, 88
 perniciosa, **22**
 refractaria, 97
 con sideroblastos en anillo, 97
 secundaria, 12
 sideroblástica adquirida primaria, 97
 Anomalías del funcionamiento plaquetario,
 120
 adquiridas, 120
 hereditarias, 120
 Anticoagulación, 114
 Anticoagulantes, 129
 naturales, 130
 Anticuerpo(s)
 anti-DC20 rituximab, 83
 antipalúdico (PAP), 140
 de Donath-Landsteiner, 36
 diversidad de, 61
 monoclonales, 9
 Antígeno(s)
 de cápside viral (ACV), 58
 de membrana (AM), 58
 leucocíticos humanos (HLA), 104
 Antipirimidinas, **24**
 Antipurinas, **24**
 Antitrombina, 130
 Antraciclinas, 96
 Aplasia eritrocítica pura, 110, 113
 causas, **113**
 Apoptosis, 66
 Ataxia sensitiva, 22
 Aurotiomalato sódico, 110
 Autoanticuerpos calientes, 34
 Autofluorescencia, 54
 Azatioprina, 35
 Azurófilos, 52

B

Basofilia, 53
 Bastones de Auer, 94
 Bilirrubina, 22

Biliverdina, 26
 Blasto(s)
 granulados, 94
 ligeramente granulados, 94
 no diferenciados, 94
Bordetella pertussis, 54
 Bortezomib, 91

C

Cálculos biliares, 30
 Carfilzomib, 91
 Cefalea, 11
 Célula(s)
 asesinas naturales (NK), 8
 cancerosas, 67
 CD8+, 8
 de Hodgkin/Reed-Sternberg, 76
 de Kupffer del hígado, 34
 de la médula ósea, 3
 de Reed-Sternberg, 65, 73, 76
 de Sezary, 86
 del manto, 83
 dendríticas, 5
 foliculares, 59
 dependientes de anticuerpo, 63
 discoidales no nucleadas, 115
 en banda, 3
 en diana, 50
 en lágrima, 101
 en rosetas de maíz, 76
 eritropoyéticas, 112
 falciformes, 46
 hematopoyéticas, 69
 inmaduras circulantes, 101
 linfáticas, 65
 linfocíticas, 76
 madre, 1
 hematopoyéticas, 1
 mielocíticas, 3, 93
 mordidas, 32, 33
 pilosas, 84
 progenitoras, 1, 3
 eritrocíticas, 28
 sanguíneas, 1

diferenciación de, 3
 individuales, 1
 maduras, 1, 2
 principales funciones, 9
 Ciclo de Krebs, 20
 Ciclofosfamida, 35, 83, 90
 Citogenética, 79
 consideraciones moleculares, 66
 Citomegalovirus (CMV), 54, 105, 139
 Citometría de flujo, 3, 54
 Citrato, 141
 efectos tóxicos del, 141
 Cladribina, 84
 Clona neoplásica, 93
 Cloranfenicol, 19, 32
 Cloroquina, 32
 CMH (células madre hematopoyéticas), 1
 Coagulación
 deficiencia de, 127
 intravascular diseminada (CID), 94, 114, 127
 Coagulopatías congénitas, 123
 Cobalamina, 20, 24
 Colestasis intensa, 48
 Columna lumbar, 88
 Componentes sanguíneos, 137
 Crioaglutininas, 82
 Crioanticuerpos, 34
 Crioglobulina, 82
 Criohemoglobinuria paroxística (CHP), 34, 36
 Crisis blástica, 98
 Cromatina nuclear abierta, 3
 Cromatografía líquida de alto rendimiento (CLAR), 45
 Cromosoma
 16, 41
 17, 81
 Filadelfia, 79, 99
 Cuerpo(s)
 de Döhle, 53
 de Heinz, 32
 de Howell-Jolly, 23
 CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), 83

D

Dalteparina, 129
 Dapsona, 32
 Defectos hemostáticos, 115
 Defensinas, 3
 Deferasirox, 44
 Depósito esplénico, 119
 Deshidrogenasa láctica (LDH), 27, 69, 78
 Desmopresina, 127
 Desoxitimidilato (dTTP), 20
 Desoxiuridilato (dUMP), 20
 Destrucción ósea, 88
 Dianocitos, 43, 50
 Difosfato de adenosina (ADP), 116
 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), 10, 39
 Disfibrinogenemia, 123
 Disnea de esfuerzo, 11
 Displasia, 93
 Drepanocitemia, 26, 48
 Drepanocitos, 47
 diagnóstico, 47

E

EICH (enfermedad de injerto contra hospedador), 106
 Eliptocitosis hereditaria (ElH), 31
 Embolia pulmonar (EP), 129
 Enfermedad(es)
 cardiopulmonar, 101
 celiaca, 12, 16, 18
 cutáneas, 54
 de Bernard-Soulier, 120
 de cadenas pesadas, 92
 de Creutzfeldt-Jakob, 139
 de Crohn, 18
 de Christmas, 126
 de ganglio mediastínico, 71
 de Glanzmann, 120
 de injerto contra hospedador, 140
 aguda, 106
 crónica, 106
 efecto de injerto contra leucemia/linfoma, 106
 de injerto contra hospedador (EICH), 105

de von Willebrand, 114, 126
 del ileon, 22
 granulomatosa crónica, 53
 hematológicas, 2
 hemolítica,
 del neonato, 34, 135
 por anti-A, 136
 por anti-B, 136
 por anti-D, 135
 hemorrágica neonatal, 127
 mielodisplásicas, 54
 molecular, 45
 por defecto del almacenamiento intra-
 plaquetario, 120
 por hemaglutininas frías (EHAF), 35
 por hemoglobina H, 41
 Enoxaparina, 129
 Enzima mieloperoxidasa, 3
 Eosina-5-maleamida (EMA), 30
 Eosinofilia, 53
 causas, **54**
 pulmonar, **54**
 Eosinófilos, 3
 Equimosis, 81
 Eritrocito(s), 2, 6, 9
 control normal de producción de, 11
 daño mecánico de, 36
 fetales, **135**
 fragmentados, 37
 función de, 6
 incompatibilidad de, 138
 primitivos, 1
 Eritrocitosis, 24
 Eritroleucemia, 94
 Eritromelalgia, 103
 Eritropoyesis, 6
 extramedular, 28
 ineficaz, 41
 normoblástica, 19
 Eritropoyetina subcutánea, 90
 Esclerosis nodular, 77
 Esferocitosis hereditaria (EsH), 26, 29
 diagnóstico y tratamiento, 30
 Esplenectomía, 31
 Esquistocitos, 27, 37
 Estomatitis angular, 16

Estudios de agregación plaquetaria, 116
 Explosión respiratoria, 3
 Expresión génica, 67

F

Factor(es)
 de transcripción hematopoyéticos críticos,
 95
 de transcripción Ikaros, 7
 de unión central, 95
 de von Willebrand, 5, 115
 inducible por hipoxia (HIF), 6, 14
 neutralizante de heparina, 116
 V de Leiden, 131
 Faringitis, 51
 Fármacos anticoagulantes, 129
 Fatiga, 11
 Favismo, 33
 Fenacetina, 32, 37
 Fenilbutazona, 110
 Ferritina, 14, 17
 Ferropenia, 15
 alimentaria, 15
 confirmación del diagnóstico, 16
 grave, 16
 Ferroportina, 14
 Ficoeritrina, 54
 Fiebre glandular, 56
 Folato, 21
 causas de la deficiencia, **21**
 deficiencia de confirmación del diagnós-
 tico, 22
 sérico, 23
 Fósforo radiactivo, 101
 Frotis de médula ósea, 18

G

Gammapatía monoclonal
 benigna, 91
 de implicaciones indeterminadas, 91
 Ganglio(s)
 en el hilio hepático, 68
 linfáticos, 59
 estructura de, 59

- Gastrectomía, **22**
 - Gelatinasas, **3**
 - Gen *MLL*, **79**
 - Globina, **26, 39**
 - α , **41**
 - Globulina antitimocito (ATG), **113**
 - Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), **26**
 - deficiencia de, **31**
 - tratamiento de la deficiencia, **33**
 - Glucosil-fosfatidilinositol (GPI), **36**
 - Glutación reducido (GSH), **31**
 - Granulocitos, **2, 3**
 - anomalías morfológicas y funcionales de, **53**
 - basófilos, **9**
 - eosinófilos, **9**
 - función y, **3**
 - neutrófilos, **9**
 - Grupos sanguíneos, **132**
 - A, **133**
 - apropiados para transfusión, **133**
 - B, **133**
 - manejo de madre e hijo, **136**
 - sistema ABO, **132**
 - sistema Rh, **133**
- H**
- Haemophilus influenzae*, **82**
 - tipo b, **31**
 - Haptocorrina, **23, 24**
 - Helicobacter pylori*, **66**
 - Hematopoyesis, **1, 87**
 - clonal, **101**
 - extramedular, **1**
 - proceso de la, **2**
 - Hemocromatosis, **14**
 - Hemofilia
 - A, **124**
 - adquirida, **129**
 - B, **126**
 - Hemoglobina (Hb), **10, 26, 39**
 - C, **50**
 - E, **50**
 - estructura y funcionamiento, **39**
 - fetal (HbF), **40**
 - silenciada, **49**
 - referencia para valores de, **11**
 - S (HbS), **45**
 - síntomas y signos, **10**
 - variantes estructurales de, **45**
 - Hemoglobinuria, **27**
 - de la marcha, **37**
 - paroxística nocturna (HPN), **36**
 - Hemólisis, **26, 41**
 - características clínicas, **27**
 - datos de laboratorio de, **26**
 - indicativos, **28**
 - deficiencias de enzimas eritrocíticas que causan, **33**
 - extravascular, **26, 28**
 - intravascular, **26, 28**
 - por anomalías de enzimas eritrocíticas, **31**
 - por defectos de la hemoglobina, **33**
 - por defectos de la membrana eritrocítica, **29**
 - Hemorragia, **15**
 - Hemosiderina, **18, 27**
 - Hemostasia, **114**
 - normal, **114**
 - Heparina, **5, 129**
 - Hepcidina, **14**
 - Hidroxycarbamida, **49**
 - Hierro
 - absorción de, **12**
 - deficiencia de,
 - causas, **16**
 - desarrollo de, **15**
 - manifestaciones de, **16**
 - tratamiento, **18**
 - sacarosa, **18**
 - sérico, **17**
 - sobrecarga de, **14**
 - Hígado, **1**
 - Hiperbilirrubinemia, **28, 33**
 - Hipercalcemia, **88**
 - Hiperdiploidía, **79**
 - Hiperesplenismo, **37**
 - Hipersensibilidad de tipo inmediato, **140**
 - Hipogammaglobulinemia, **82**
 - adquirida, **88**

Histamina, 5
Hormona eritropoyetina (Epo), 6, 11

I

Ibuprofeno, 110
Ictericia, 22
 grave, 136
Imatinib, 100
Índice
 eritrocítico en adultos, 12
 pronóstico internacional, 71
Indometacina, 110
Infección(es), 56
 bacterianas, 88
 por CMV, 58
 por virus de Epstein-Barr, 51, 55
 viral, 56
Informe SHOT, 137
Injerto contra leucemia (ICL), 104
Injerto contra leucemia/linfoma (ICL), 107
Inmunidad, 56
Inmunofenotipificación, 69
Inmunoglobulina
 cadenas ligeras, 60
 cadenas pesadas, 61
 de superficie (sIg), 62
 estructura de, 60
Inmunosupresión, 105
Insuficiencia
 de la médula ósea, 88, 94
 renal, 88
 crónica, 88
Integrinas, 3
Isoniazida, 19
Isotiocianato de fluoresceína, 54
Isquemia digital, 103

L

Lasitud, 11
Lenalidomida, 91
Lesión pulmonar aguda relacionada con
 transfusión, 140
Leucemia, 65

aguda de la niñez, 80
de células pilosas, 84
florida, 93
folicular (LF), 76
linfoblástica aguda (LLA), 76, 79, 94
 análisis citogenético, 79
 características clínicas, 80
 datos clínicos y de laboratorio, 80
 patología, 79
 pronóstico, 81
 tratamiento, 80
linfocítica crónica (LLC), 34, 76, 81
 características clínicas, 81
macrocítico difuso de linfocitos B
 (LMDLB), 76
megacariocítica, 94
 aguda, 94
mielocítica aguda, 3
mielógena aguda (LMA), 93
 anomalías citogenéticas y, 96
 clasificación de la OMS, 94
 con defectos genéticos recurrentes, 95
 cuidados paliativos, 97
 datos de laboratorio, 94
 etiología, 93
 quimioterapia, 96
 síntomas y signos, 94
 tratamiento, 96
mielógena crónica (LMC), 54, 98, 107
mielomonocítica, 94
monocítica, 94
promielocítica, 94
 aguda (LPMA), 95
Leucocitos, 51
Leucocitosis, 52
 neutrofílica, 52
 causas, 52
Leucopenia, 51
Linfadenopatía retroperitoneal masiva, 71
Linfocitos, 9
 B, 1, 7, 59
 activados, 66
 citotóxicos naturales (LCN), 8, 9, 59, 63
 selección y maduración, 62
 T, 1, 7, 59

citotóxicos, 9
 diferenciación de, 8
 receptores de antígeno de, 63
 Linfocitosis, 54
 persistente, 54
 transitoria, 54
 Linfomas, 65
 clasificación, 73
 de Burkitt (LB), 85
 endémico, 66
 tratamiento, 86
 de células del manto, 74, 83
 de Hodgkin, 65, 76
 características clínicas, 77
 clasificación de Rye, 77
 con predominio de linfocitos (LHPL), 76
 de celularidad mixta, 76
 ganglios linfáticos en, 77
 incidencia y etiología, 77
 pronóstico, 78
 sistema de estadificación de Ann Arbor, 78
 tratamiento, 78
 de linfocitos B no Hodgkin, 74
 de linfocitos T no Hodgkin, 74
 de tejido linfático relacionado con mucosa, 86
 diagnóstico por biopsia, 68
 estadificación, 69, 70
 etiología y epidemiología, 66
 extraganglionares, 68
 folicular (LF), 83
 ganglionares, 68
 linfoblástico, 79, 81
 linfoplasmocítico, 82, 92
 macrocítico difuso de linfocitos B (LMDLB), 84
 manifestaciones clínicas, 68
 microlinfocítico (LML), 82
 de linfocitos B, 82
 tratamiento, 82
 no Hodgkin, 65, 79
 origen celular de, 64
 relacionado con SIDA, 86
 Linfopenia, 51, 54

Linfopoyesis, 7
 Líquido cefalorraquídeo (LCR), 68
 Lupus eritematoso sistémico (LES), 34

M

Macrocitosis
 causas, 24
 con hematopoyesis megaloblástica, 24
 normoblástica, 24
 Macrófagos, 3, 9
 Macroglulinemia de Waldenström, 60, 82, 92
 datos de laboratorio, 82
 tratamiento, 83
 Magaloblastosis, causas, 24
 Masa eritrocítica, 100
 Mecanismo fibrinolítico, 122
 Médula ósea, 1, 41, 104
 trasplante de, 97
 Megacariocito, 5
 maduro, 5
 Melfalán, 90
 Metahemalbúmina, 27
 Metamielocitos neutrófilos, 3
 5-metiltetrahidrofolato, 20
 Metilmalonil-CoA, 20
 Método de Clauss, 128
 Metotrexato, 24, 80
 Micosis fungoide, 86
 Micrografía electrónica, 19
 Mielocitos neutrófilos, 3
 Mielodisplasia, 19, 79
 Mielofibrosis, 100
 primaria, 101
 datos de laboratorio, 101
 manifestaciones clínicas, 101
 tratamiento, 102
 Mieloma, 87
 múltiple, 87
 datos de laboratorio, 88
 diagnóstico, 90
 enfermedad recurrente y refractaria, 91
 manifestaciones clínicas, 87
 pronóstico, 91
 quimioterapia, 90

radioterapia, 91
tratamiento, 90
no secretor, 90
Mielopoyesis, 3
Minialoinjerto, 108
Monocitopoyesis, 5
Monocitos, 5, 9
función de, 5
Monocitosis, 54
Mononucleosis infecciosa, 55
MPT (melfalán, prednisona y talidomida), 90
Mucositis, 51
Mustina, 79

N

Neisseria meningitidis, 31
Neoplasias linfáticas, 68
Neumonía por *Mycoplasma*, 36
Neuropatía periférica, 88
Neutrófilos maduros, 3
Neutropenia, 51
selectiva, 51
Nitroazul de tetrazolio (NBT), 33
Nitrofurantoína, 32
Normoblasto
basófilo, 6
policromáticos tempranos, 6
Nucleofosmina mutada, 95

O

Oftalmoscopia, 82
Omeprazol, 16
Organización Mundial de la Salud (OMS), 42
Osteomielitis, 48

P

Paludismo, 32
Pancitopenia, 112
causas, 112
Paraproteínas, 87
IgA, 87
IgG3, 87

Paraproteinemia, 87
benigna, 91, 92
Parvovirus, 28
B19, 113
Penicilina V, 49
PET (tomografía por emisión de positrones), 79
Petequias, 115
Piroanticuerpos, 34
Piropoiquilocitosis hereditaria, 31
Plaquetas, 2, 5, 9, 115
falla en la producción de, 117
función de, 5
morfología y lapso de vida, 115
reducción de la supervivencia, 118
transfusiones de, 120
Plasma fresco congelado, 137
Plasmina, 122
Plasmocito, 87
Plasmocitoma solitario, 91
Plasmodium falciparum, 32, 33, 43
Plétora, 100
Poiquilocitos, 16
Poliarteritis nudosa, 54
Policitemia, 24, 25
aparente, 101
primaria, 25
secundaria, 25, 101
verdadera, 25, 100
datos de laboratorio, 100
diagnóstico diferencial, 101
evolución natural, 100
manifestaciones clínicas, 100
tratamiento, 101
Policromasia, 27
Pomalidomida, 91
Pre-prelinfocito B, 8
Prednisolona, 35, 79, 83
Prelinfocito
B, 8
T, 8
Priapismo, 48
Primaquina, 32, 37
Procarbazona, 79
Proeritroblasto, 6
Promielocitos, 3

- Proteínas
 - C, 131
 - de Bence-Jones, 90
 - S, 131
- Prueba(s)
 - de antiglobulina, 134
 - indirecta, 134
 - de Coombs directa, 35
 - de Donath-Landsteiner, 36
 - de Paul-Bunnell, 56
 - de solubilidad drepanocítica, 47
 - deantiglobulina directa, 134
 - del funcionamiento plaquetario, 116
 - para alteraciones de la coagulación, 122
- Púrpura
 - no trombocitopénica, 117
 - trombocitopénica, 117
 - autoinmunitaria (PTAI), 81
 - autoinmunitaria secundaria, 119
 - trombocitopénica inmune (PTI), 118
 - aguda, 118
 - crónica, 118
 - diagnóstico, 118
 - tratamiento, 118
 - trombocitopénica trombótica (PTT), 119

Q

- Quimiotaxia, 3
- Quimioterapia, 69, 90
 - intensiva, 96
- Quimotripsina, 3

R

- Radioterapia, 69, 91
- Rasgo drepanocítico, 46
- Reacción(es)
 - en cadena de la polimerasa (RCP), 106
 - hemolíticas, 138
 - inmunitaria, 57
 - leucoeritroblástica, 58
 - transfusional hemolítica tardía, 138
- Recuento plaquetario, 128
- Reordenamiento genético, 60

- Reticulocitopenia, 113
- Reticulocitos, 7
- Reticulocitosis, 18
- Retinopatía drepanocítica proliferativa, 48
- Riñón de mieloma, 88
- Rituximab, 35, 71
- RNA mensajero (mRNA), 67

S

- Salmonella typhi*, 48
- Sangrado
 - anormal, 114, 130
 - tiempo de, 116
- Sangre, 1
 - compatible, 134
 - donación de, 137
 - donador universal, 133
 - prueba de compatibilidad, 134
 - transfusión de, 132
- Selectinas, 3
- Septicemia neutropénica, 51, 97
- Síndrome(es)
 - antifosfolípido, 131
 - de Budd-Chiari, 103
 - de Chediak-Higashi, 53
 - de Down, 94
 - de hidropesía fetal por Hb Bart, 42
 - de hiperviscosidad, 88
 - de insuficiencia de la médula ósea, 11
 - de Loeffler, 54
 - de mano-pie, 47
 - de Sezary, 86
 - mielodisplásicos, 97
 - tipo mononucleosis, 58
 - torácico agudo, 48
 - drepanocítico, 48
- Sinusitis, 81
- Sistema
 - nervioso central, 47
 - reticuloendotelial, 26
- Sobrecarga circulatoria, 141
- Soriasis, 21
- Streptococcus pneumoniae*, 31, 82
- Sulfonamidas, 32, 37

T

- Talasemia, 12, 14, 26, 39, 40
 α , 41
 β , 42
 heterocigótica, 43
 homocigótica, 43
 orientación genética y diagnóstico pre-natal, 44
 clasificación clínica, 43
 intermedia, 43
 mayor, 43
 menor, 43
 mínima, 43
 Talidomida, 90
 Tasa de sedimentación eritrocítica (TSE), 78, 89
 Tejido linfático, 59
 estructura y función del, 59
 Tiempo
 de protrombina (TP), 123
 de trombina, 123
 de tromboplastina parcial activada (TTPA), 123
 Timocito, 8
 Tinción
 de ferrocianuro ácido de Perl, 18
 de May-Grünwald-Giemsa, 87
 de Romanowsky, 52
 Tinzaparina, 129
 Tirosina cinasa, 100
 Tomografía por emisión de positrones, 79
 Toxoplasmosis, 58
 Transfusión sanguínea, 137
 donador universal, 142
 infecciones transmitidas por, 138
 masiva, 141
 peligros de, 137
 Trasplante de médula ósea, 97, 104
 alogénico, 104, 105
 complicaciones, 105
 autólogo, 104
 tratamiento con dosis altas, 108
 con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), 108
 donadores compatibles, 104
 Trastorno(s)
 alérgicos, 54
 de la coagulación adquiridos, 127
 de la síntesis de globina, 39
 hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), 34
 hemolíticos, 28
 hereditarios, 53
 linfoproliferativos, 92
 mieloproliferativos, 98
 características de laboratorio, 98
 clonal, 102
 crisis blástica, 98
 evolución clínica, 98
 fase acelerada, 98
 fase crónica, 98
 tratamiento, 100
 neoplásicos de células,
 linfocíticas, 76
 mielocíticas, 93
 relacionados con defectos de leucocitos, 51
 Tricoleucemia, 84
 Trifosfato de adenosina (ATP), 116
 Trombocitemia esencial (TE), 102
 criterios diagnósticos para, 103
 datos de laboratorio, 103
 manifestaciones clínicas, 103
 tratamiento, 103
 Trombocitopenia, 115, 117
 causas, 117
 inducida por heparina, 119
 inmunitaria inducida por fármacos, 119
 Trombocitosis, 102
 causas, 102
 Trombofilia, 130
 Trombopoyetina (TPO), 5
 Trombosis venosa
 hepática, 103
 profunda (TVP), 129
- V
- Vegetarianismo, 22
 Vincristina, 79, 83

Virus

- de Epstein-Barr (VEB), 51, 66, 77, 85
- de inmunodeficiencia humana (VIH), 119

Vitamina B12, 20

- absorción de, 21
- características clave de la nutrición, 21
- deficiencia de, 21
 - anemia megaloblástica, 20
 - ¿cómo se produce?, 21

- confirmación del diagnóstico, 22
- manifestaciones clínicas de, 22
- mecanismos y causas de, 22

Vitamina K, 32, 127

W

- Warfarina, 129
 - sódica, 129

Esta obra ha sido publicada por
Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,
y se han terminado los trabajos de esta
primera edición el 31 de octubre de 2013
en los talleres de Grupo Grafiscanner Adisa, S.A. de C.V.,
Bolívar 455-C,
Col. Obrera, CP.06800.
México, D.F.

1a. edición, 2014

