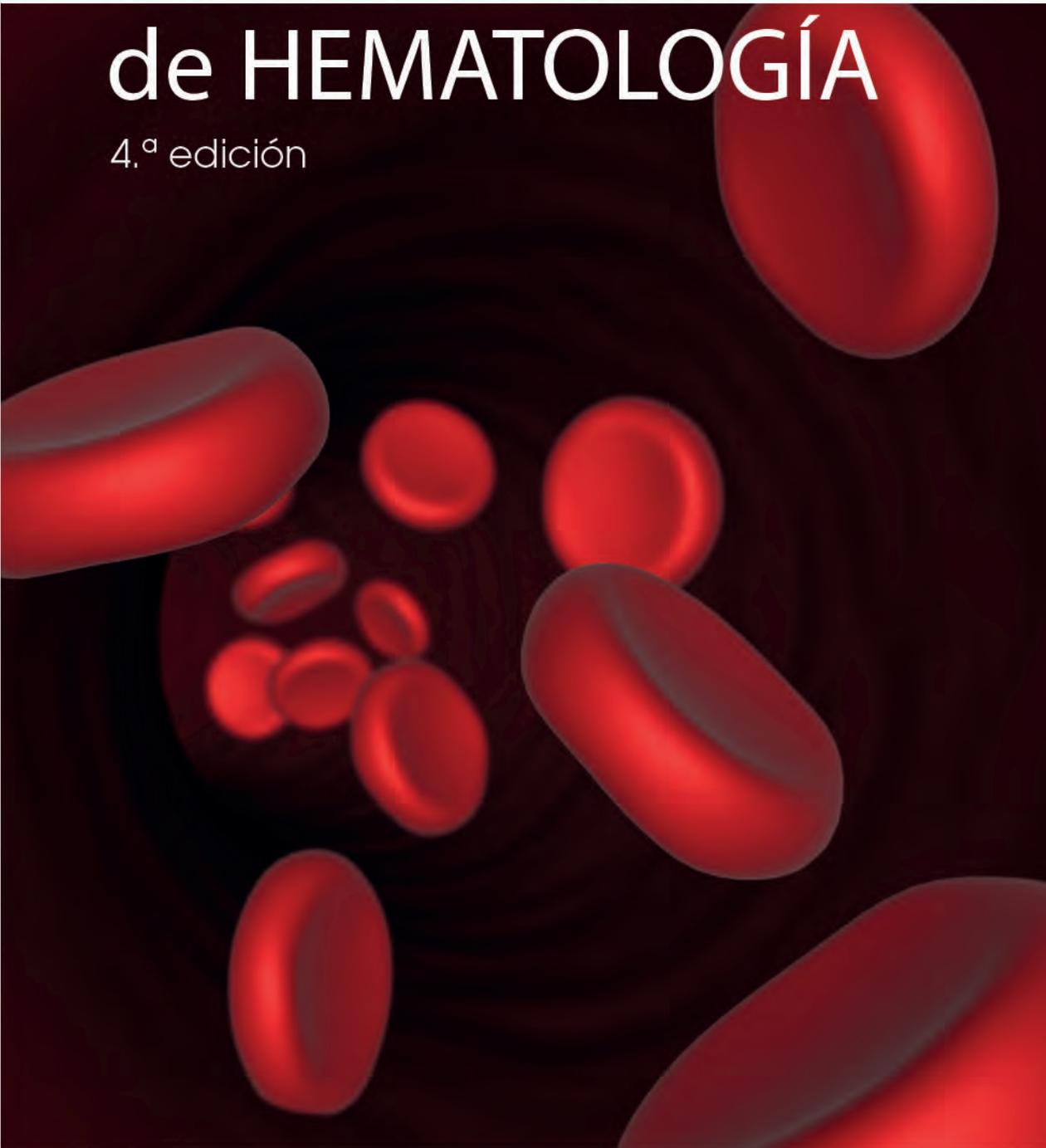


PREGRADO

de HEMATOLOGÍA

4.ª edición



J. M. MORALEDA JIMÉNEZ

PREGRADO de HEMATOLOGÍA

4.ª edición

J. M. Moraleda Jiménez

Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
Catedrático de Medicina. Universidad de Murcia



Luzán5

Realización: LUZÁN 5, S. A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Pregrado de Hematología, 4.ª edición.
© 2017, Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia
ISBN: 978-84-7989-874-8. Depósito legal: M-3874-2017

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de sus autores. En ningún caso, el coordinador, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

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

Prólogo

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

La nueva era de la medicina genética y molecular tiene un particular impacto en nuestra especialidad, y nos ha parecido apropiado introducir estos conceptos de forma comprensible, resaltando su crítica importancia en el desarrollo de las enfermedades, y su valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Es una relación que consideramos de la máxima trascendencia para una formación integral en la medicina personalizada en la que ya estamos inmersos. Por otro lado, se han mantenido y actualizado las explicaciones fisiopatológicas, que permiten entender de manera lógica la enfermedad y facilitan su aprendizaje. También se incorporan nuevos diagramas diagnósticos y árboles de decisión terapéutica basados en el uso combinado de la morfología, la citometría de flujo, la genética molecular, las nuevas técnicas de imagen y los hallazgos clínicos. Los medicamentos dirigidos a dianas moleculares se incluyen ya en los algoritmos de tratamiento habitual en muchas enfermedades hematológicas.

Aunque el objetivo de esta obra es proporcionar los conocimientos básicos de la Hematología y facilitar su práctica clínica, también pueden ser de utilidad para la preparación del MIR, para la formación de posgrado y para la docencia. Con este fin, se ha puesto un especial interés en la estructura uniforme de los temas, el resumen de conocimientos en tablas y algoritmos, y en la orientación terapéutica según la evidencia científica más reciente y las guías internacionales. Habida cuenta de que algunos tratamientos son de reciente introducción, y ante la posibilidad de cambios o errores tipográficos, se recomienda que el lector haga las comprobaciones oportunas en caso de duda.

En esta nueva edición han colaborado muchos más autores, hematólogos de reconocido prestigio y con gran experiencia clínica y docente, lo que se traduce en un notable enriquecimiento de los contenidos de la obra. A todos ellos quiero agradecerles su gran esfuerzo y disponibilidad. Asimismo quiero destacar el apoyo incondicional de la junta directiva de la Sociedad Española de Hematología para la ejecución de este proyecto y su incorporación al repositorio bibliográfico de la Sociedad, lo que facilitará su difusión y contribuirá a la formación de los hematólogos españoles. De igual modo, me parece obligado resaltar el trabajo de la editorial Luzán5 en las mejoras técnicas de esta publicación.

También deseo expresar mi agradecimiento a los miembros del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, y particularmente destacar a la Dra. Paqui Iniesta por su apoyo personal y científico a lo largo de todos estos años, su compromiso total con los pacientes y con un proyecto de máxima calidad asistencial, basado en el rigor que el registro de los datos y su evaluación imponen a la ciencia médica, y el desarrollo de la investigación hospitalaria en Hematología.

Prólogo

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

Finalmente, deseo agradecer a los alumnos su curiosidad y sus preguntas, que han sido un continuo estímulo para el desarrollo de todas las ediciones de este libro, y a nuestros pacientes, que son el primer y último objetivo de cualquier aprendizaje en Medicina.

Prof. Dr. José María Moraleda Jiménez

Autores

Adrián Alegre Amor

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
Profesor de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

Alberto Álvarez Larrán

Médico adjunto
Servicio de Hematología Clínica
Hospital del Mar. Barcelona

Javier Anguita Velasco

Jefe de Sección, responsable del Servicio de
Transfusión y Área de Diagnóstico/Laboratorios
Servicio de Hematología
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid
Profesor asociado
Universidad Complutense de Madrid

Reyes Arranz Sáez

Jefa de Sección
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
Profesora asociada
Universidad Autónoma de Madrid

Beatriz Arrizabalaga Amuchastegui

Médico adjunto
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo

José Luis Arroyo Rodríguez

Director del Banco de Sangre y Tejidos de
Cantabria. Santander

José Luis Bello López

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela
Profesor titular de Hematología
Universidad de Santiago de Compostela

Mercedes Berenguer Piqueras

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

Carles Besses Raebel

Jefe del Servicio de Hematología Clínica
Hospital del Mar. Barcelona

Miguel Blanquer Blanquer

Médico adjunto
Unidad de Trasplante Hematopoyético
y Terapia Celular
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la
Arrixaca. IMIB. Murcia
Profesor asociado de Medicina
Universidad de Murcia

Valentín Cabañas-Perianes

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

José Rafael Cabrera Marín

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Puerta de Hierro-
Majadahonda. Madrid
Profesor titular de Hematología
Universidad Autónoma de Madrid

Miguel Ángel Canales Albendea

Jefe de Sección
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Paz. Madrid
Profesor asociado de Hematología
Universidad Autónoma de Madrid

José Manuel Cárdenas Díaz de Espada

Director del Centro Vasco de Transfusión y
Tejidos Humanos. San Sebastián

Autores

María Teresa Cedena Romero

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

Juan José Cerezo Manchado

Médico adjunto
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
Profesor colaborador de Hematología
Universidad Católica San Antonio de Murcia

Eulogio Conde García

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander
Catedrático de Medicina
Universidad de Cantabria

Julio Delgado González

Médico consultor
Servicio de Hematología
Hospital Clínic, IDIBAPS. Barcelona
Profesor asociado
Universidad de Barcelona

María Díez Campelo

Médico adjunto
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

Ángela Figuera Álvarez

Jefa de Sección
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital de la Princesa. Madrid
Profesora titular de Hematología
Universidad Autónoma de Madrid

Faustino García Candel

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

Carmen García de Insausti

Director médico
Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

Luis Javier García Frade

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid
Profesor titular de Hematología
Universidad de Valladolid

Valentín García Gutiérrez

Médico adjunto
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS.
Madrid

Ana María García Hernández

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

Ramón García Sanz

Médico adjunto
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca
Profesor asociado
Universidad de Salamanca

Fernando Ataulfo González Fernández

Médico adjunto
Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Profesor asociado de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

José Ramón González Porras

Médico adjunto
Unidad de Trombosis y Hemostasia
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca
Profesor asociado
Universidad de Salamanca
Investigador principal. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

Juan Carlos Hernández Boluda

Médico adjunto
Servicio de Hematología
Hospital Clínico Universitario, INCLIVA. Valencia

Miguel T. Hernández García

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna,
Santa Cruz de Tenerife
Profesor asociado de Medicina
Universidad de La Laguna

Jesús María Hernández Rivas

Médico adjunto
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca
Profesor titular de Medicina
Universidad de Salamanca
Investigador de proyectos. Instituto de
Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)
Director de la Unidad de Diagnóstico Molecular
y Celular del Cáncer, CIS, Salamanca

José Ángel Hernández Rivas

Jefe de Sección de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid
Universidad Complutense de Madrid

Isidro Jarque Ramos

Médico adjunto
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Víctor Jiménez Yuste

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Paz. Madrid
Profesor asociado de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

Manuel Jurado Chacón

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada

Juan José Lahuerta Palacios

Jefe de Sección. Servicio de Hematología
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Ramón Lecumberri Villamediana

Médico consultor
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Profesor titular de Hematología
Universidad de Navarra

María Fernanda López Fernández

Jefa del Servicio de Hematología y Transfusión
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
La Coruña

María Luisa Lozano Almela

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

Pascual Marco Vera

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General Universitario. Alicante
Profesor titular de Medicina
Universidad Miguel Hernández de Elche

Guillermo Martín Núñez

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia

José María Moraleda Jiménez

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la
Arrixaca. Murcia
Catedrático de Medicina
Universidad de Murcia

María Moya Arnao

Hematóloga
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la
Arrixaca. Murcia

Santiago Osorio Prendes

Médico adjunto
Servicio de Hematología
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

José Antonio Páramo Fernández

Codirector del Servicio de Hematología y
Hemoterapia
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
Catedrático de Hematología
Universidad de Navarra

Raúl Pérez López

Médico adjunto
Servicio de Hematología
Hospital Clínico Universitario Virgen de la
Arrixaca. IMIB. Murcia

Autores

José Antonio Pérez Simón

Jefe de Servicio
Director de la Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen del Rocío-Virgen Macarena. Sevilla
Profesor titular de Medicina
Universidad de Sevilla

Felipe Prósper Cardoso

Codirector de Hematología y Director de Terapia Celular
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Universidad de Navarra

Fernando Ramos Ortega

Jefe de la Unidad de Hematología Clínica
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de León
IBIOMED, Instituto de Biomedicina, Universidad de León

José María Raya Sánchez

Jefe de Sección. Laboratorio de Hematología y Banco de Sangre
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife
Profesor asociado
Universidad de La Laguna

Vanesa Roldán Schilling

Médico adjunto
Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia
Profesora titular de Hematología
Universidad de Murcia

Eduardo José Salido Fierrez

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

Pedro Sánchez Godoy

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Andrés Sánchez Salinas

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

Jorge Sierra Gil

Jefe del Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Catedrático de Hematología y Hemoterapia
Universidad Autónoma de Barcelona

Carlos Solano Vercet

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario. Valencia
Profesor titular de Medicina
Universidad de Valencia

Anna Sureda Balari

Jefa del Servicio de Hematología Clínica
Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat

Marta Torrabadella de Reynoso

Hematóloga
Banc de Sang i Teixits. Barcelona
Directora técnica de la Fundación CAT

Carlos Vallejo Llamas

Jefe de Sección
Programa de Trasplante Hematopoyético
Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián

Lourdes Vázquez López

Médico adjunto
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Salamanca

Vicente Vicente García

Jefe del Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia
Catedrático de Hematología
Universidad de Murcia

María Belén Vidriales Vicente

Jefa de la Unidad de Diagnóstico Celular
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Salamanca

Neus Villamor Casas

Consultora sénior en Hematología
Unidad de Hematopatología
Hospital Clínic. Barcelona

Índice

Prólogo	5
Autores	7
Capítulo 1	
Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función	15
C. García de Insausti, J. M. Moraleda Jiménez	
Capítulo 2	
Anemia: concepto, clínica y clasificación	35
P. Sánchez Godoy, A. Sánchez Salinas, J. M. Moraleda Jiménez	
Capítulo 3	
Anemia por deficiencia de hierro y otras anemias microcíticas	57
M. T. Hernández García, J. M. Raya Sánchez, J. M. Moraleda Jiménez	
Capítulo 4	
Anemia megaloblástica	85
M. Blanquer Blanquer, M. Moya Arnao, J. M. Moraleda Jiménez	
Capítulo 5	
Anemias hemolíticas corpusculares o intrínsecas	101
M. T. Cedená Romero, B. Arrizabalaga Amuchastegui, J. M. Moraleda Jiménez	
Capítulo 6	
Hemoglobinopatías. Talasemias	123
A. González, G. Martín Núñez	
Capítulo 7	
Anemias hemolíticas extracorpúsculares o extrínsecas	157
E. J. Salido Fierrez, M. Berenguer Piqueras	
Capítulo 8	
Inmunoematología. Grupos sanguíneos	175
J. M. Cárdenas Díaz de Espada, J. L. Arroyo Rodríguez	
Capítulo 9	
Insuficiencias medulares. Aplasia medular	189
C. Vallejo Llamas, S. Osorio Prendes	
Capítulo 10	
Leucocitos. Patología de los granulocitos. Agranulocitosis	205
A. M. García Hernández, I. Jarque Ramos	

Índice

Capítulo 11	
Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias agudas	227
Á. Figuera Álvarez, J. Sierra Gil	
Capítulo 12	
Síndromes mieloproliferativos crónicos. Leucemia mieloide crónica	265
J. C. Hernández Boluda, V. García Gutiérrez	
Capítulo 13	
Policitemia vera	287
R. Pérez López, J. M. Moraleda Jiménez	
Capítulo 14	
Mielofibrosis primaria. Trombocitemia esencial	297
A. Álvarez Larrán, C. Besses Raebel	
Capítulo 15	
Síndromes mielodisplásicos. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas	311
F. Ramos Ortega, M. Díez Campelo	
Capítulo 16	
Síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica. Leucemia linfocítica crónica	335
J. Delgado González, J. A. Hernández Rivas	
Capítulo 17	
Linfoma de Hodgkin	363
J. M. Moraleda Jiménez, A. Sureda Balari	
Capítulo 18	
Linfomas no Hodgkin	383
R. Arranz Sáez, M. Á. Canales Albendea	
Capítulo 19	
Discrasias de células plasmáticas. Gammopatías monoclonales. Mieloma múltiple	417
A. Alegre Amor, J. J. Lahuerta Palacios	
Capítulo 20	
Macroglobulinemia de Waldenström y otras gammopatías monoclonales. Amiloidosis	443
R. García Sanz, V. Cabañas-Perianes	
Capítulo 21	
Patología del sistema mononuclear fagocítico	457
J. L. Bello López, J. M. Moraleda Jiménez	
Capítulo 22	
El bazo. Esplenomegalias. Hiperesplenismo	475
J. R. Cabrera Marín, J. M. Moraleda Jiménez, M. Jurado Chacón	

Capítulo 23	
Tratamiento con quimioterapia. Terapéutica de soporte	487
L. Vázquez López, C. Solano Vercet	
Capítulo 24	
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	511
E. Conde García, J. A. Pérez Simón	
Capítulo 25	
Fisiología de la hemostasia	559
M. L. Lozano Almela, J. J. Cerezo Manchado	
Capítulo 26	
Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia	579
J. A. Páramo Fernández, L. J. García Frade	
Capítulo 27	
Trastornos de la hemostasia primaria	591
M. F. López Fernández, P. Marco Vera	
Capítulo 28	
Enfermedades congénitas de la coagulación	615
F. García Candel, V. Jiménez Yuste	
Capítulo 29	
Trastornos adquiridos de la coagulación	627
V. Roldán Schilling, V. Vicente García	
Capítulo 30	
Enfermedad tromboembólica	637
R. Lecumberri Villamediana, J. R. González Porras	
Capítulo 31	
Tratamiento transfusional	659
M. Torrabadella de Reynoso, J. Anguita Velasco	
Capítulo 32	
Citogenética en Hematología	681
J. M. Hernández Rivas, F. Prósper Cardoso	
Capítulo 33	
El inmunofenotipo en Hematología	695
M. B. Vidriales Vicente, N. Villamor Casas	
Bibliografía	711
Abreviaturas	727
Índice de materias	731

1

HEMATOPOYESIS. HEMATÍES: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

C. García de Insausti, J. M. Moraleda Jiménez

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

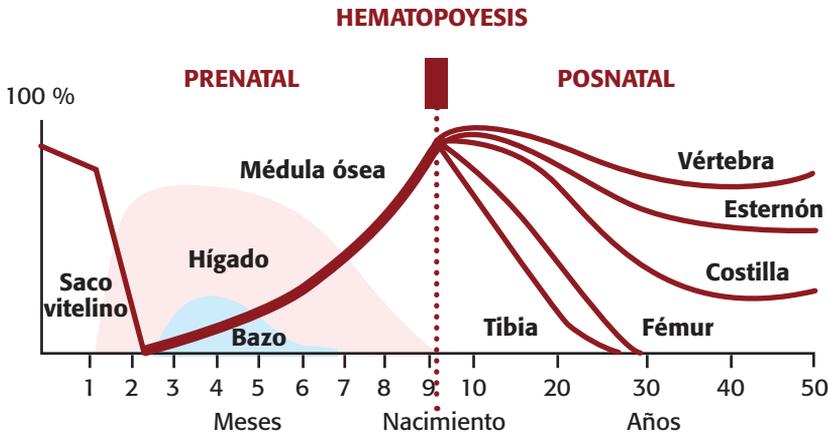
INTRODUCCIÓN

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

La hematopoyesis en el ser humano tiene diferentes localizaciones anatómicas a lo largo del desarrollo embrionario. Como puede verse en la **figura 1**, la producción de células sanguíneas comienza en el saco vitelino durante las primeras

semanas de gestación, con agregados de células madre formando islotes sanguíneos. Se piensa que estos agregados primigenios son también precursores de las células endoteliales. Entre el segundo y el séptimo mes, el hígado y en menor grado el bazo, los ganglios linfáticos y el timo, son los lugares más importantes de producción; a partir del séptimo mes, la médula ósea (MO), que es el tejido que se encuentra entre las trabéculas óseas, se convierte en el órgano hematopoyético principal hasta el nacimiento; desde entonces es el único foco de hematopoyesis en condiciones normales. Esto indica que las células madre son capaces de emigrar.

En el recién nacido, el tejido hematopoyético activo (MO roja) rellena las cavidades de todos los huesos. Entre los 5 y los 20 años, los huesos largos van perdiendo lentamente su capacidad de producir células hemáticas y, a partir de los 20 años, el tejido hematopoyético se reduce a las vértebras, al esternón, a las costillas y a la pelvis. El hígado y el bazo mantienen una capacidad residual para la producción de células sanguíneas y, solo en circunstancias patológicas, reasumirán sus funciones



► **Figura 1.** Localización de la hematopoyesis en el ser humano.

hematopoyéticas ocasionando la denominada hematopoyesis extramedular.

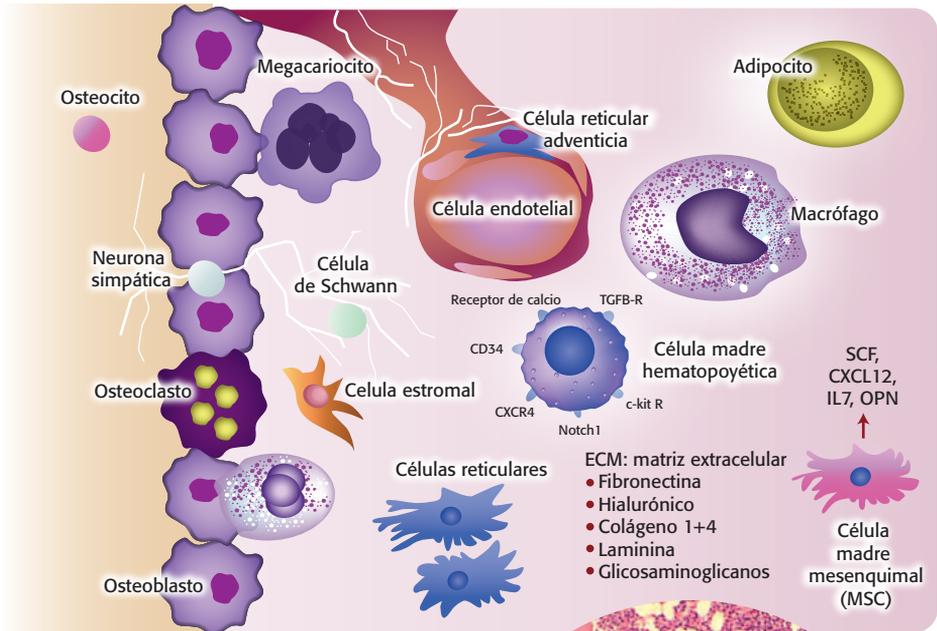
La MO proporciona un microambiente óptimo para el anidamiento, la proliferación y la diferenciación de las células madre hematopoyéticas. El microambiente hematopoyético está constituido por un conjunto de células (endoteliales, reticulares adventiciales, macrófagos, linfocitos, adipocitos, osteoblastos),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

El tejido hematopoyético, por medio de receptores de anclaje o moléculas de adhesión: VLA-4 (del inglés *very late antigen 4*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), ICAM-3 (*intercellular adhesion molecule 3*), PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule 1*),

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

CÉLULAS MADRE O CÉLULAS STEM

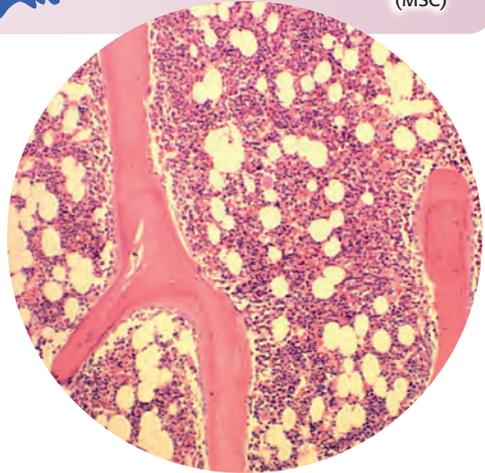
Las células madre o *stem* se definen por su capacidad de autorrenovación para dar origen a otras células madre, y su ca-



► **Figura 2.** Estructura de la médula ósea normal. A la derecha se observa una imagen real de biopsia ósea.

pacidad de diferenciación hacia uno o varios linajes de células diferenciadas maduras. En la actualidad, se distinguen tres grupos de células madre:

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



capa germinal (endodermo, mesodermo o ectodermo). Se encuentran en todos los tejidos en muy pequeña proporción y son las encargadas de reemplazar las células destruidas en los mismos. La célula madre hematopoyética es el prototipo de célula madre multipotencial que da origen a todas las células de la sangre y del sistema inmune, y mantiene la hematopoyesis durante toda la vida del individuo.

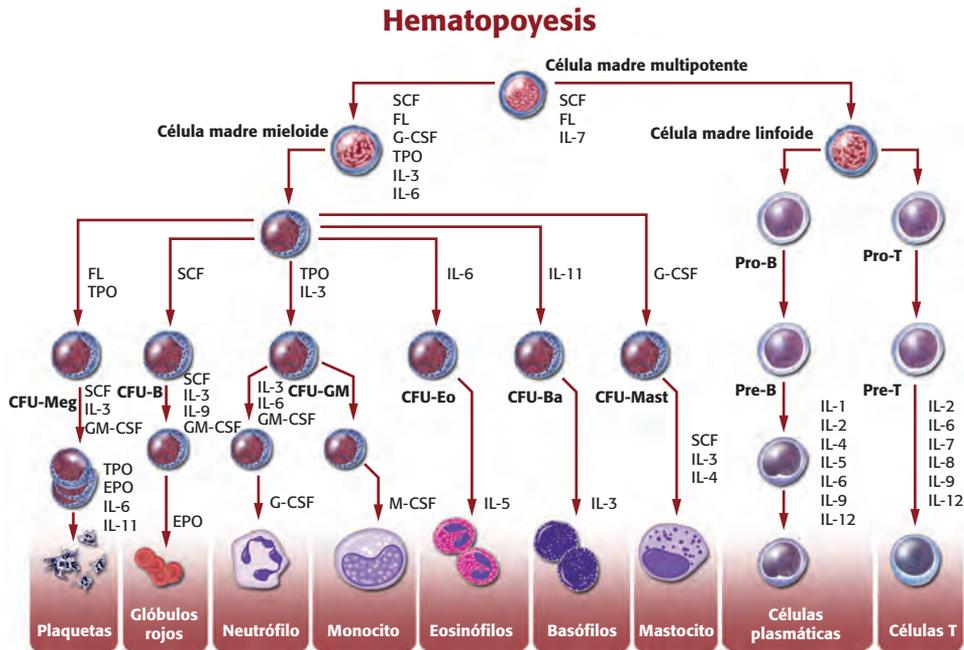
Desde el punto de vista morfológico, la célula madre o *stem* hematopoyética es pequeña, mononucleada e irreconocible por microscopía convencional, por lo que su estudio precisa técnicas de cultivo *in vitro*, selección celular, estudios inmunológicos y ultraestructurales. Su cantidad se cifra en 1-5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

La utilización de anticuerpos monoclonales que reconocen moléculas de superficie expresadas selectivamente en las células madre hematopoyéticas ha permitido separar estas células de otras células presentes en la MO. El

empleo de estos anticuerpos ha evidenciado que las células madre hematopoyéticas son positivas para los antígenos CD34, c-kit (CD117) y Thy-1 (CD90), y son negativas para HLA-DR, CD15 y CD77. Las células CD34+ son las que se utilizan para el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS HEMÁTICAS

La hematopoyesis se desarrolla de una manera dinámica a lo largo de varios escalones de diferenciación, bajo el influjo del microambiente medular (fig. 3). La información obtenida con el empleo de cultivos celulares, inmunofenotipo, secuenciación genética y otras técnicas, ha permitido construir un mo-



► **Figura 3.** Esquema de la hematopoyesis y lugares de actuación de los factores de crecimiento más importantes.

CFU: unidades formadoras de colonias; SCF: *stem cell factor*, factor estimulador de células *stem*; EPO: eritropoyetina; FL: ligando de flt3; IL: interleucina; TPO: trombopoyetina.

delo jerárquico del sistema hematopoyético. Según este modelo, en el vértice de la jerarquía se encuentran las células madre en estado quiescente (fase G0 del ciclo celular), que tienen capacidad de autorrenovación indefinida. Estas células, al ser estimuladas por diversos factores del nicho medular, entran en ciclo celular, y van proliferando y diferenciándose escalonadamente en un complejo proceso de expansión y maduración que puede demostrarse en los cultivos de colonias *in vivo*, en los que podemos identificar los siguientes tipos:

- *Células progenitoras UFC-LM* (unidades formadoras de colonias linfoides y mieloides): con capacidad de autorrenovación y diferenciación hacia la línea celular linfóide y mielóide.
- *Células progenitoras UFC-GEMM* (unidades formadoras de colonias granulocíticas, eritroides, monocíticas y megacariocíticas), cuya capacidad de diferenciación está restringida a la línea mielóide, y las células progenitoras UFC-L (unidades formadoras de colonias linfoides) que se diferencian a la línea linfóide. Ambos tipos de células tienen capacidad de autorrenovación muy limitada.
- *Células progenitoras ya comprometidas en su diferenciación* a cada una de las líneas celulares específicas, eritroide (BFU-E, del inglés *burst forming unit-erythroid*), granulomonocítica (UFC-GM) o megacariocítica (UFC-Meg).
- *Células precursoras*: que corresponden a las células morfológicamente reconocibles con el microscopio (mieloblastos, promonocitos, eritroblastos, megacariocitos, etc.).
- *Células maduras*: las cuales no tienen capacidad de división y son funcionalmente activas (leucocitos, hematíes y plaquetas).

El paso de las células madre a través de los progenitores multipotentes, oligopotentes y específicos de línea se acompaña de un aumento en el índice proliferativo que persiste hasta los precursores morfológicamente reconocibles, y permite la amplificación en el número de células diferenciadas a partir de una célula madre única. Paralelamente, se va produciendo una secuencia de cambios morfológicos, que reflejan el estado madurativo de las células. Inicialmente son muy inmaduras (poseen mucho núcleo y nucléolos, con escaso citoplasma), y, a medida que avanza la maduración, disminuye el núcleo, desaparece el nucléolo y aumenta el citoplasma.

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

Las células madre son capaces de producir células hematopoyéticas en cultivos a largo plazo (LTCIC). Esta capacidad, unida a la posibilidad de reconocerlas y seleccionarlas inmunofenotípicamente por la presencia en su membrana del antígeno CD34, es lo que se aprovecha para su recolección y empleo en los trasplantes de células madre periféricas (**fig. 2**).

FACTORES ESTIMULADORES DEL CRECIMIENTO DE COLONIAS

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

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

A los factores que actúan sobre células más primitivas o inducen diferenciación en cualquier dirección se les clasifica como clase I. Entre ellos cabe destacar

el *stem cell factor* o c-kit, la interleucina (IL) 3, el factor granulocito/monocito (GM-CSF) y la IL-6.

Los factores de clase II actúan sobre progenitores más maduros y son específicos para cada línea celular: granulocito (G-CSF), macrófago (M-CSF), EPO y trombopoyetina (TPO). Estos factores no solo son necesarios para la proliferación y diferenciación de las células progenitoras, sino que también mejoran la función de las maduras.

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

Tabla I. Factores de crecimiento hematopoyético y citocinas

Estímulo de estadios iniciales de la hematopoyesis

- *Stem cell factor* (c-kit)
- IL-3, IL-6, IL-11, IL-12
- GM-CSF (progenitores mieloides)
- IL-7 (progenitores linfoides)

Estímulo de estadios más avanzados

- Basófilos y mastocitos: IL-4
- Eosinófilos: IL-5
- Neutrófilos: G-CSF
- Monocitos: M-CSF
- Precursores eritroides: eritropoyetina
- Megacariocitos: trombopoyetina

GM-CSF: factor estimulador del crecimiento de granulocitos/monocitos; IL: interleucina; M-CSF: factor estimulador del crecimiento de macrófagos.

FACTORES INHIBIDORES

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

Como puede verse en la **tabla II**, existen diferentes circunstancias que influyen en el aumento o disminución de las células sanguíneas. La regulación de las células progenitoras medulares, para que mantengan un nivel adecuado de elementos formes maduros en la SP, es un proceso complejo en el que intervienen tanto las señales del microambiente medular (a través de contactos intercelulares), como señales de retroalimentación generadas en los tejidos periféricos basados en sus necesidades y vehiculadas por diferentes moléculas (factores de crecimiento, hormonas, factores de transcripción) que actúan como ligandos para los que las células madre tienen receptores.

ERITROPOYESIS

Es el proceso de formación de los hematíes. Su objetivo es mantener un número relativamente constante de eritrocitos circulantes que aseguren las necesidades de oxígeno de los tejidos. Ello requiere unos mecanismos

de regulación que equilibren la tasa de producción con la destrucción fisiológica y la aumenten en condiciones patológicas (**fig. 4**).

La primera célula progenitora comprometida hacia la línea eritroide es la BFU-E (del inglés *burst forming unit-erythroid*), definida así por su capacidad de formar una gran colonia con cientos de células rojas en medio de cultivo. A partir de ella surge la CFU-E (del inglés *colony forming unit-erythroid*), un progenitor más diferenciado que en cultivos semisólidos forma pequeñas colonias eritroides. En contraste con la BFU-E, que en su membrana tiene antígenos de superficie como el CD34, CD133, CD33 y receptores para la IL-3 y el GM-CSF, la membrana de la CFU-E expresa una gran cantidad de receptores para la EPO, la transferrina (CD71) y la glicoforina A. La maduración de la CFU-E da lugar al proeritroblasto, que es el primer precursor eritroide reconocible morfológicamente en la MO.

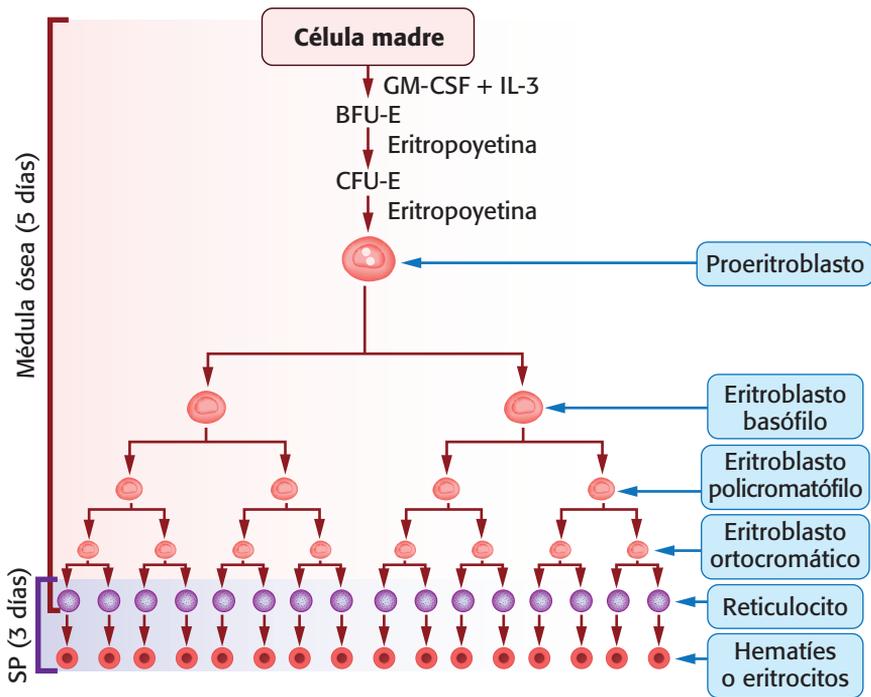
El proceso de transformación del proeritroblasto, una célula grande con núcleo redondeado, nucléolos bien definidos y citoplasma intensamente basófilo, en el hematíe, una célula con un volumen 10 veces menor, anucleada y llena de hemoglobina, se produce en 45 divisiones sucesivas, durante las cuales el citoplasma va madurando y se expulsa el núcleo. Se elabora así una pirámide en la que cada proeritroblasto, en un periodo de 5 días de maduración en la MO, produce de 16 a 32 reticulocitos. El reticulocito ya no se divide, pero aún permanece 24 horas en la médula antes de pasar a la SP, donde finalmente se transformará en un eritrocito maduro (**fig. 4**).

Los cambios morfológicos que se producen desde la célula madre eritroide hasta el eritrocito maduro implican una intensa actividad bioquímica. Los precursores eritroides, al ir madurando, tienen

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

Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Monocitos	Linfocitos	Hematíes	Plaquetas
Aumento						
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones e inflamaciones • Fármacos (esteroideos, histamina, adrenalina) • Trauma físico • Estrés emocional • Tumores • Idiopáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades alérgicas • Enfermedades autoinmunes • Endocrinopatías • Parasitosis • Picaduras • Hemopatías • Neoplasias mucossecretoras • Congénitas • Idiopáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • SMP (LMC, PV) • Mixedema • Hipersensibilidad retardada (IV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones (TBC, leishmaniosis, brucelosis paludismo) • Hemopatías: (LMA, LMMC, Hodgkin) • Colagenosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Reactivas: víricas, bacterianas, toxoplasma, hipersensibilidad a fármacos • No reactivas: LLA, LLC, linfoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia • Tumores renales, hepáticos, hemangiomas cerebelosos • Estrés • Andrógenos • Policitemia vera • Familiar 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores • Hemorragias • Infecciones • Inflamaciones • Ferropenia • Esplenectomía • Trauma
Disminución						
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones • Inmunoalergias: agranulocitosis de Schulz • Hiperesplenismo • Idiopáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre tifoidea • Brucelosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad de tipo 1 • Hipertiroidismo • Cushing • Heparina 	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides • Endotoxinas bacterianas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias • Irradiaciones • Citostáticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemias 	<ul style="list-style-type: none"> • Causa central • Hiperesplenismo • Infecciones • Fármacos • Inmunológicas (CID, PTI, SHU)

CID: coagulación intravascular diseminada; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; PV: policitemia vera; SHU: síndrome hemolítico urémico; SMP: síndromes mieloproliferativos; TBC: tuberculosis.



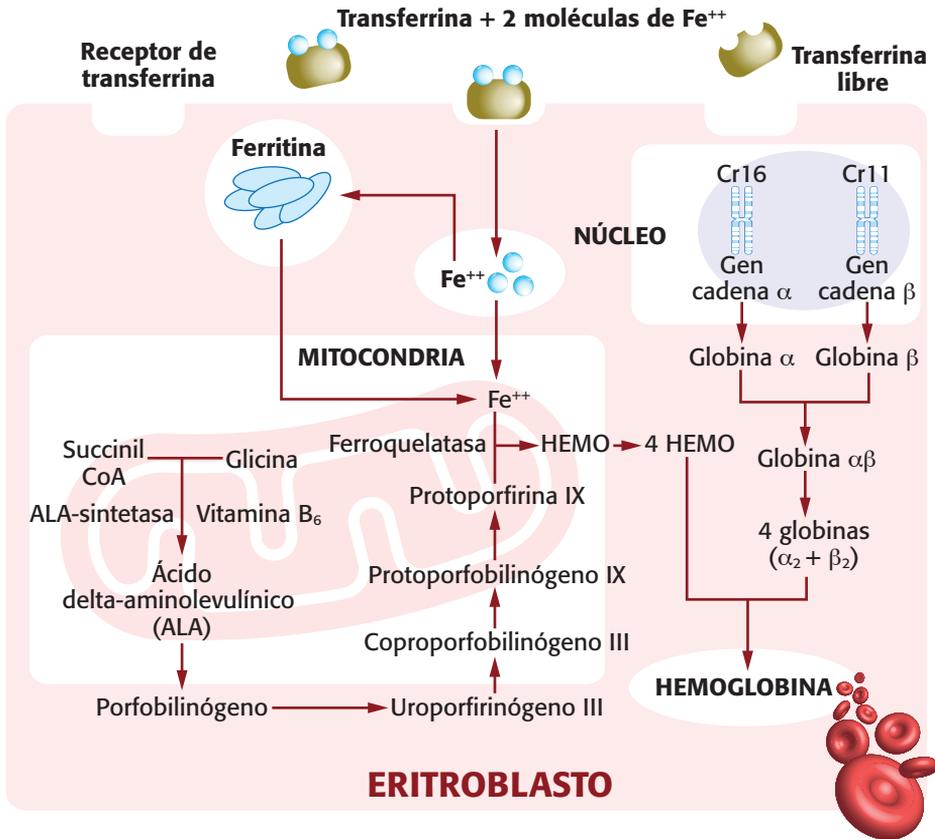
► **Figura 4.** Esquema de la eritropoyesis.

BFU-E: *burst forming unit-erythroid*; CFU-E: *colony forming unit-erythroid*; GM-CSF: factor estimulador del crecimiento de granulocitos/monocitos; IL: interleucina; SP: sangre periférica.

que producir hemoglobina (Hb), lo que requiere la síntesis de cuatro cadenas polipeptídicas de globina y cuatro moléculas del grupo hemo. El eritroblasto en desarrollo tiene intrínsecamente todo lo que necesita para la síntesis de Hb, excepto el hierro, que es transportado desde el plasma por la transferrina, entra en él a través de receptores de la membrana y es transferido a las mitocondrias, donde, por combinación con el anillo de protoporfirina, se sintetiza el grupo hemo. La presencia del grupo hemo tiene un efecto sobre la transcripción del ácido ribonucleico (ARN) mensajero del núcleo a los ribosomas que, ya provistos de la información genética adecuada, inician la síntesis de las cadenas de globina. Se sintetizan también todas las proteínas necesarias para el

desarrollo del hematíe, entre ellas las proteínas de membrana que actúan como receptores, algunos de los cuales son específicos para la transferrina (**fig. 5**).

Paralelamente a la maduración citoplásmica se produce la maduración nuclear. A medida que esta progresa, la cromatina, inicialmente distribuida en finos agregados y en la que pueden observarse nucléolos, se agrega, se condensa y se hace más basófila, hasta que finalmente el núcleo es expulsado de la célula. El núcleo arrojado fuera del eritroblasto está rodeado de una pequeña corona de hemoglobina, lo que explica que aparezca un aumento temprano de estercobilina cuando la eritropoyesis está aumentada: los macrófagos fagocitan rápidamente el núcleo aislado.



► **Figura 5.** Síntesis de hemoglobina en el eritroblasto.

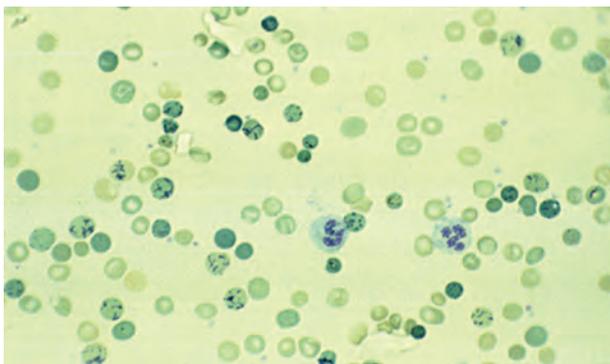
Fe: hierro.

El eritroblasto anucleado es el reticulocito que, al contener polirribosomas y monorribosomas, y por tanto capacidad para sintetizar globina, y también mitocondrias (sintetiza hemo y utiliza oxígeno), mantiene la capacidad de síntesis de Hb. El reticulocito es ligeramente mayor que el eritrocito maduro y se identifica fácilmente por su basofilia difusa, que es conocida como policromatofilia.

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

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

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



► **Figura 6.** Tinción de azul de cresil brillante. Obsérvense los reticulocitos.

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

Regulación de la eritropoyesis

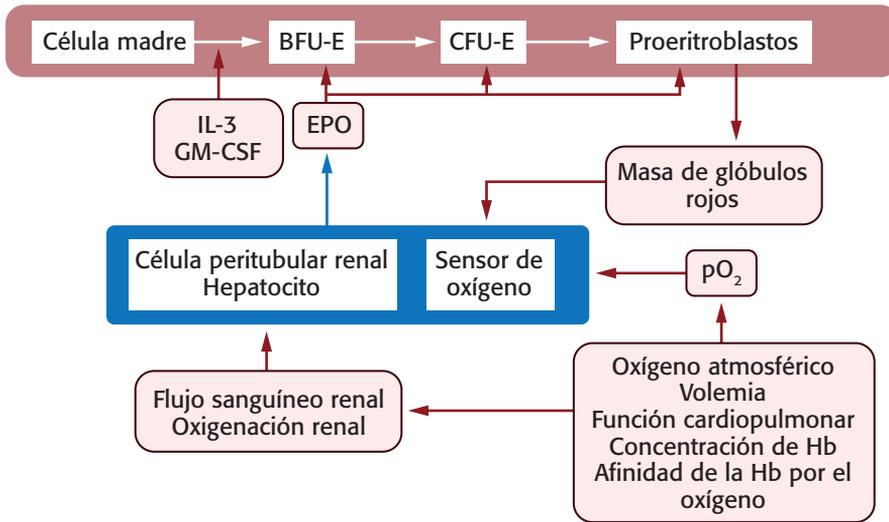
El mecanismo fundamental por el cual los tejidos periféricos expresan su necesidad de oxígeno y regulan la masa de eritrocitos circulantes es la secreción de EPO. Esta es una glicoproteína con residuos de ácido siálico de 34.000 dalton de peso molecular, sintetizada en un 90% por las células peritubulares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

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

La eritropoyesis es influenciada, además, por otros mecanismos independientes de la EPO poco conocidos, entre los que se especula con la existencia de algún producto de la destrucción de los hematíes que actúe como factor estimulante. Ello explicaría el incremento de la producción de hematíes en las anemias hemolíticas crónicas que cursan con niveles normales de EPO. Para una producción celular adecuada y armónica, además de la EPO, se necesitan otros componentes como el hierro, el ácido fólico, las vitaminas B_{12} , B_6 , B_1 y E, cobre, proteínas y carbohidratos.

HEMATÍE: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El hematíe (eritrocito, glóbulo rojo) es la célula más numerosa de la sangre



► **Figura 7.** Esquema de la regulación de la eritropoyesis.

BFU-E: *burst forming unit-erythroid*; CFU-E: *colony forming unit-erythroid*; EPO: eritropoyetina; GM-CSF: factor estimulador del crecimiento de granulocitos/monocitos; Hb: hemoglobina; IL: interleucina; pO₂: presión parcial de oxígeno.

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

La actividad más importante del eritrocito es la distribución de oxígeno (O₂) a los tejidos y la retirada de dióxido de carbono (CO₂) de los mismos. Para cumplir dicha función, el eritrocito cuenta con una estructura básica constituida por tres partes que interactúan entre sí, a saber: la membrana, la hemoglobina y los componentes no hemoglobínicos.

proteínas y carbohidratos (**fig. 8**), distribuidos de tal forma que le aseguran al eritrocito su forma circular discoide y lo ayudan a mantener la deformabilidad y la elasticidad necesarias para los múltiples pasos que realiza a través de los estrechos capilares de la microvasculatura. Además, dicha composición le permite al eritrocito el control de su propio medio interno de aniones, cationes y agua. Su cara externa, cargada negativamente, deja difundir aniones libremente y aporta las fuerzas repulsivas electrostáticas necesarias para evitar que se adhiera o agregue al endotelio. La membrana eritrocitaria es responsable, además, de su diversidad antigénica.

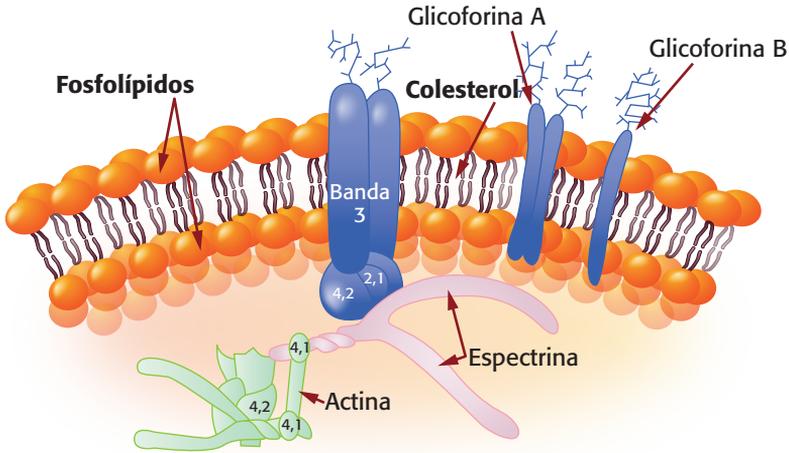
ESTRUCTURA DEL ERITROCITO

Membrana

Como todas las membranas biológicas, está compuesta por lípidos,

Lípidos

Constituyen aproximadamente el 40% de la membrana del hematíe y están representados básicamente por fosfolípidos, colesterol no esterificado



► **Figura 8.** Esquema de la membrana del hematíe.

y escasos glicolípidos. Se disponen formando una doble capa en la que los fosfolípidos y el colesterol no esterificado se distribuyen equimolecularmente. Las porciones hidrófilas de los fosfolípidos están en contacto con las soluciones acuosas del interior y del exterior de la célula, mientras que los grupos hidrófobos, conjuntamente con el colesterol, se orientan hacia la parte interna de la bicapa. En la doble capa, los cuatro fosfolípidos más importantes están distribuidos irregularmente; así, la fosfatidilcolina y la esfingomiélin se ubican predominantemente en la capa externa, y la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina, junto con los constituyentes fosfoinositicos menores, hacia la capa interna. El colesterol se encuentra distribuido igualmente entre las dos capas (**fig. 8**). El confinamiento de la fosfatidilserina hacia la parte interna le asegura la supervivencia al eritrocito, puesto que el macrófago reconoce y fagocita a los eritrocitos que la exponen hacia la superficie externa. Tal confinamiento evita igualmente la adhesión de los eritrocitos a las células del endotelio

vascular. La proporción de colesterol/ fosfolípidos es un factor determinante de la deformabilidad de la membrana, de modo que un aumento de colesterol tiende a hacer a la membrana más rígida y a producir los cambios de forma, que se conocen como acantocitosis.

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

Proteínas

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

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

La función de las proteínas integrales es variada, algunas sirven como proteínas de transporte, otras como moléculas de adhesión, algunas como receptoras de señales, y a otras no se les conoce su actividad. Entre las que cumplen funciones de transporte están: la banda 3 (transportadora de iones cloro y bicarbonato); acuaforina (transporte de agua); glut 1 (transportadora de glucosa y de ácido dehidroascórbico); proteína antigénica Kidd (transportadora de urea); glicoproteína asociada al Rh (transportadora de gases, probablemente CO₂), y ATPasa (bombas enzimáticas reguladoras del intercambio de sodio y potasio transmembrana). Como molécula de adhesión funciona la proteína de membrana ICAM-4, que interactúa con integrinas y lamininas.

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

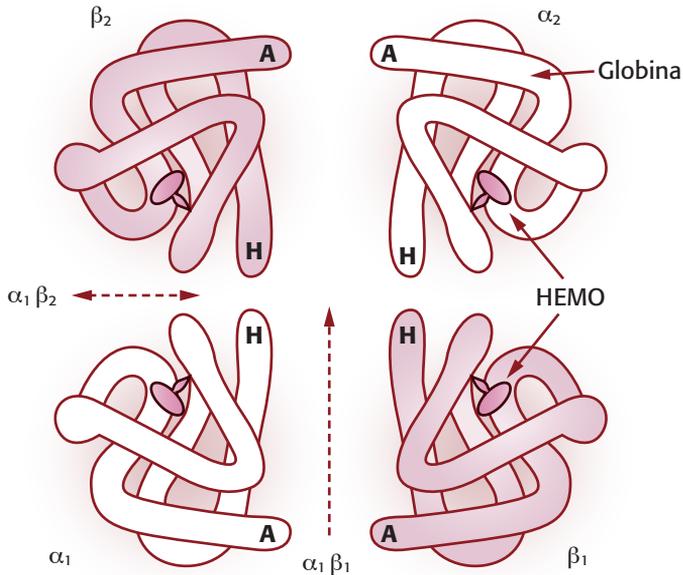
la hemoglobina. Estas proteínas se disocian fácilmente de la membrana, son relativamente solubles en medio acuoso y desempeñan un papel clave en la forma del hematíe. Las más importantes son la espectrina, la actina (proteína 5), la anquirina (proteína 2,1), la proteína 4,1, la aducina, la dematina,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

Carbohidratos

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

Hemoglobina

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



► **Figura 9.** Representación esquemática de la hemoglobina y de la relación entre las cadenas alfa y beta.

(2,3-DPG) de gran importancia funcional (**figs. 10 y 11**). El 65% de la hemoglobina se sintetiza en el eritroblasto, y el 35% en el reticulocito (**fig. 5**).

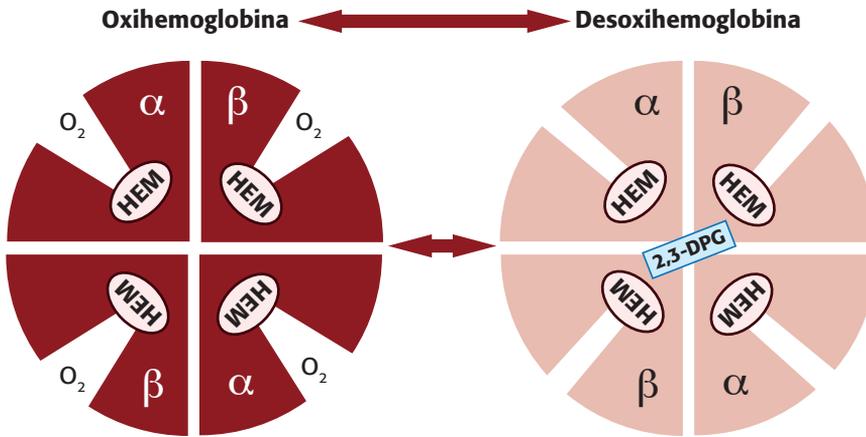
- **Globinas:** el ser humano puede sintetizar seis tipos diferentes de cadenas de globina: alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) y zeta (ζ), codificadas por genes situados en los cromosomas 11 y 16. Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro cadenas, iguales dos a dos. La síntesis de las diferentes cadenas de globina va cambiando durante el desarrollo, de manera que en el feto predomina la hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$), mientras que en el adulto el 96% es hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$). El conocimiento de la secuencia de aparición de las cadenas de globina permite comprender la patología

y clínica de los síndromes talasémicos (véase el capítulo 6).

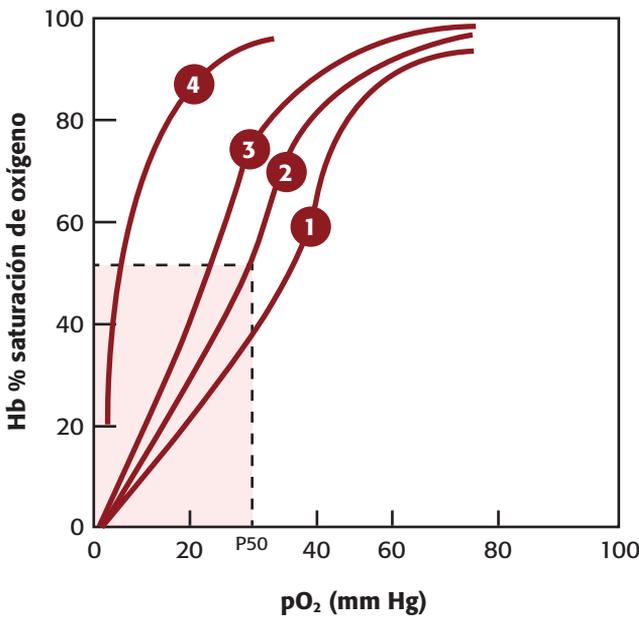
- **Grupo hemo:** compuesto por protoporfirina IX y Fe^{++} . La síntesis de protoporfirina se realiza en las mitocondrias tras múltiples reacciones enzimáticas a partir de la glicina y el succinil-CoA, que son transformados en ácido delta-aminolevulínico (ALA) por medio del ALA-sintetasa y la vitamina B₆. El hierro en estado reducido (Fe^{++}) se incorpora al anillo de la porfirina por acción de la enzima hemo-sintetasa o ferroquelatasa (**fig. 5**). Cuando al grupo hemo se oxida (Fe^{+++}), la hemoglobina se convierte en metahemoglobina y pierde su capacidad de unión con el oxígeno.

Componentes no hemoglobínicos

Corresponden al agua, sales, sustratos, cofactores y enzimas que permiten



► **Figura 10.** Cambios moleculares de la hemoglobina.
 2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato.



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

1. Descenso del pH; aumento de 2,3-DPG, CO₂ o temperatura.
2. Curva normal de disociación Hb. Con una pO₂ = 27 mm Hg la mitad de las moléculas de Hb se encuentran saturadas.

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

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

► **Figura 11.** Cursos de disociación de la hemoglobina en diferentes condiciones.
 2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato; Hb: hemoglobina; pO₂: presión parcial de oxígeno.

al glóbulo rojo realizar las actividades metabólicas para obtener la energía necesaria para su supervivencia. Como el eritrocito carece de núcleo y de la mayoría de organelas como mitocondrias, no puede sintetizar lípidos o proteínas, ni utilizar el metabolismo oxidativo.

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

- *Adenosina trifosfato* (ATP), que aporta la energía para:
 - El mantenimiento de la forma y flexibilidad del hematíe.
 - El mantenimiento de los lípidos de la membrana.
 - La puesta en marcha y mantenimiento de las bombas metabólicas que controlan el flujo del sodio y del potasio transmembrana.
- *Dinucleótido de nicotinamida reducido* (NADH), necesario para reducir el hierro de la metahemoglobina.
- *Glutación reducido* (GSH), necesario para proteger a la Hb de la desnaturalización oxidativa producida por los peróxidos.
- *2,3-difosfoglicerato* (2,3-DPG), requerido para facilitar la liberación de oxígeno desde la Hb en los tejidos e implicado en las reacciones con las proteínas del citoesqueleto de la membrana para el mantenimiento de la deformabilidad normal del hematíe.

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

Vía de Embden-Meyerhof

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

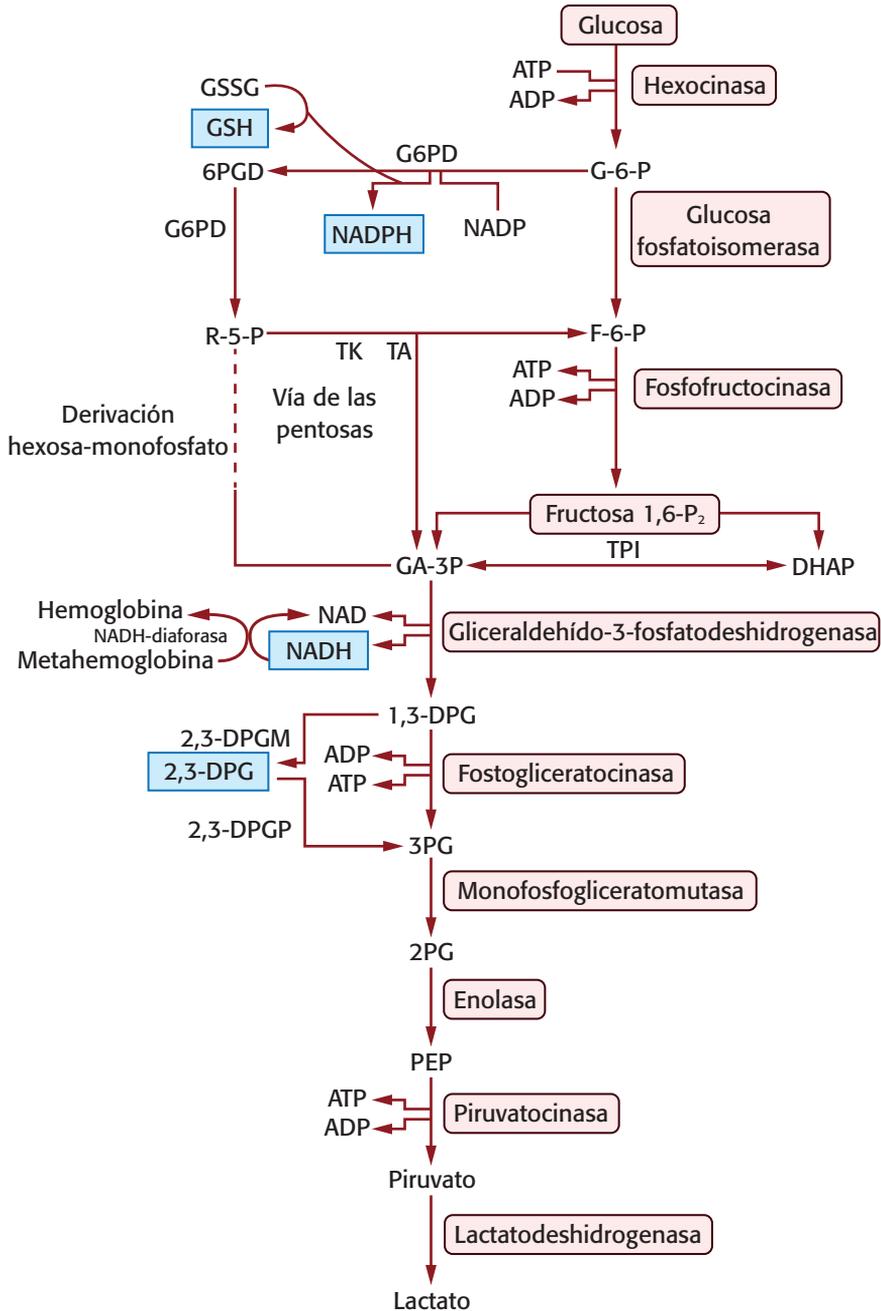
Derivación de la hexosa-monofosfato

Esta vía oxidativa utiliza el 5-10% de la glucosa y produce el 25% de la energía. Es fundamental para la supervivencia normal del hematíe, ya que a través de ella se genera la forma reducida del NADH (NADPH), que se precisa para reducir el glutatión. Si esta vía es deficiente, el GSH será insuficiente para neutralizar los oxidantes que desnaturalizan la Hb y producen su precipitación como agregados unidos a la membrana (cuerpos de Heinz), los cuales son eliminados junto con la porción de la membrana a la que están unidos por los macrófagos del bazo.

Una enzima clave de esta vía es la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), cuyo déficit congénito constituye la enzimopatía hereditaria más frecuente.

Vía de Luebering-Rapaport

Permite la acumulación de 2,3-DPG en el hematíe, el cual tiene un efecto muy importante sobre la afinidad de la Hb por el oxígeno, al asegurar el man-



► **Figura 12.** Vías metabólicas del eritrocito.

1,3-DPG: 1,3-difosfoglicerato; ADP: adenosina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; DPGM: difosfoglicerato-mutasa; DPGP: 2,3-difosfoglicerato-fosfatasa; G6PD: glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa; GA3P: gliceraldehído-3-fosfato; GSH: glutiación reducido; GSSG: glutiación oxidado; NADP: dinucleótido de nicotinamida; NADPH: dinucleótido de nicotinamida reducido; PEP: fosfoenolpiruvato; PG: fosfogluconato; TA: transaldolasa; TK: transcetolasa; TPI: triosafosfato-isomerasa.

tenimiento de una buena oxigenación tisular en condiciones normales de transporte de oxígeno y garantizar que cuando este disminuya en los tejidos periféricos, la proporción que se extrae en los capilares periféricos aumente.

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

FUNCIONES DEL ERITROCITO

La principal función del eritrocito es el transporte de gases, es decir, del O_2 desde los pulmones a los tejidos y del CO_2 en sentido inverso. Esta función la ejerce completamente a través de la Hb, que además interviene en la regulación del pH sanguíneo merced a su capacidad amortiguadora. La Hb sanguínea tiene dos formas en constante equilibrio: la oxihemoglobina (predominio arterial) y la desoxihemoglobina, que se encuentra en mayor proporción en la sangre venosa (**fig. 10**). La proporción de ambas depende de la concentración de O_2 o pO_2 y de otros factores, como la concentración de 2,3-DPG, el pH y la temperatura. Cuando el hierro del grupo hemo está en estado reducido (Fe^{++}) puede unirse reversiblemente con el O_2 y el CO_2 .

Al incorporar la primera molécula de O_2 , la Hb sufre un cambio conformacional que expande la molécula y favorece la incorporación de nuevas moléculas de O_2 . Esto ocurre en lugares con alta pO_2 , como en los capilares pulmonares, de modo que cuanto mayor sea la pO_2 , mayor será la proporción de oxihemoglobina.

En los tejidos, la pO_2 es baja, y la concentración de 2,3-DPG relativamente elevada. Este último se incorpora a su cavidad central y contrae la molécula de Hb, favoreciendo la liberación de oxígeno y la formación de desoxihemoglobina (**fig. 10**).

Estos cambios moleculares se representan gráficamente mediante una curva sigmoide en la que se puede determinar la afinidad del O_2 por la Hb mediante la pO_2 a la que la Hb se satura en el 50% (P50). Si la curva de disociación de la Hb se desplaza a la derecha, la P50 aumenta y la afinidad por el O_2 disminuye (**fig. 11**).

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

2

ANEMIA: CONCEPTO, CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

P. Sánchez Godoy, A. Sánchez Salinas, J. M. Moraleda Jiménez

Introducción. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Pruebas de laboratorio. Clasificación. Actitud frente al paciente con anemia. Tratamiento de las anemias

INTRODUCCIÓN

La anemia es el descenso de la masa eritrocitaria de un individuo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como una condición en la que el número de glóbulos rojos o su capacidad de transportar oxígeno es insuficiente para cubrir las necesidades fisiológicas, que varían con la edad, el sexo, la altitud y otras circunstancias como el consumo de tabaco o el embarazo.

Constituye uno de los problemas más frecuentes con los que ha de enfrentarse el médico. Su enorme prevalencia deja traslucir la gran importancia que tiene, tanto en sus aspectos clínicos como sociales. Según datos de la OMS, se calcula que un 30% de la población mundial presenta anemia, y de ellos, en la mitad es por carencia de hierro. En los países desarrollados su incidencia es mucho menor, aunque en algunos sectores sociales, de bajo nivel económico o mujeres en edad fértil, se acerca a las cifras anteriores.

Dado que la determinación de la masa eritrocitaria es una compleja y poco

disponible, en la práctica clínica el diagnóstico de la anemia se realiza con la cifra hemoglobina y otros parámetros eritrocitarios disponibles en un hemograma, en comparación con los de la población normal (**tabla I**):

- **Hemoglobina:** indica la cantidad total de hemoglobina en gramos por litro de sangre total (g/l), o por cada 100 ml (g/dl).
- **Recuento eritrocitario:** es el número de glóbulos rojos en un volumen determinado de sangre total.
- **Hematocrito:** es el porcentaje del volumen de sangre total ocupado por los hematíes.

La OMS acepta que existe anemia cuando la concentración de hemoglobina en sangre es inferior a los valores expuestos en la **tabla II**.

La cifra de hemoglobina y el resto de los parámetros no son valores fijos, sino que dependen de varios factores como la edad, el sexo y otras circunstancias. Ocasionalmente puede haber anemia con una cifra normal de hemoglobina,

Tabla I. Valores de referencia de los principales parámetros hematológicos en niños y adultos de raza caucásica

Edad		Hemoglobina (g/dl)	Recuento eritrocitario (10 ¹² /l)	Hematocrito (%)	VCM (fl)
Nacimiento		16,5 ± 1,7	4,7 ± 0,7	51 ± 4,0	108 ± 8
Segunda semana		16,5 ± 1,7	4,9 ± 0,7	51 ± 4,0	105 ± 8
3-6 meses		11,5 ± 1,7	3,8 ± 0,7	35 ± 4,0	91 ± 8
0,5-1 año		12,5 ± 1,7	4,5 ± 0,7	36 ± 4,0	78 ± 8
2-3 años		12,6 ± 1,7	4,6 ± 0,7	37 ± 4,0	81 ± 8
4-6 años		12,9 ± 1,7	4,6 ± 0,7	37 ± 4,0	81 ± 8
7-10 años		13,5 ± 1,7	4,6 ± 0,7	40 ± 4,0	86 ± 8
11-14 años	Mujer	13,7 ± 1,5	4,6 ± 0,5	41 ± 4,0	90 ± 8
	Hombre	12,9 ± 1,7	4,9 ± 0,7	41 ± 4,0	88 ± 8
15-18 años	Mujer	13,7 ± 1,5	4,6 ± 0,5	41 ± 4,0	90 ± 8
	Hombre	15,4 ± 1,7	4,9 ± 0,7	43 ± 4,0	88 ± 8
19-49 años	Mujer	12,2 ± 1,5	4,6 ± 0,5	40,0 ± 4,0	88 ± 8
	Hombre	13,7 ± 1,7	5,2 ± 0,7	46,0 ± 4,0	88 ± 8
> 50 años	Mujer	12,2 ± 1,5	4,6 ± 0,5	40,0 ± 4,0	88 ± 8
50-59 años	Hombre	13,7 ± 1,7	5,2 ± 0,7	46,0 ± 4,0	88 ± 8
> 60 años	Hombre	13,2 ± 1,7	5,2 ± 0,7	46,0 ± 4,0	88 ± 8

Índices eritrocitarios

VCM (fl) = Hcto (%) × 10 / N.º hematíes (× 10¹²/l)

HCM (pg) = Hb (g/dl) × 10 / N.º hematíes (× 10¹²/l)

CHCM (g/dl) = Hb (g/dl) × 100 / Hcto (%)

Otros parámetros importantes

Anchura de la curva de distribución eritrocitaria (ADE) = Desviación estándar de la distribución del volumen eritrocitario / VCM (fl) = 13 ± 1,5

N.º absoluto de reticulocitos = 0,5 – 2% = 25 – 85.000/µl

Índice de producción reticulocitaria = % reticulocitos del paciente × [Hcto del paciente / 45] / 1 + [(45 – Hcto del paciente) × 0,05]

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; Hcto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio.

Tabla II. Definición de anemia según la Organización Mundial de la Salud

	Mujeres	Hombres
Niveles de hemoglobina	< 12 g/dl	< 13 g/dl
Recuento eritrocitario	< $3,8 \times 10^{12}/l$	< $4,5 \times 10^{12}/l$
Hematocrito	< 35 %	< 40 %

Tabla III. Vida media y producción diaria de las células de la sangre

Tipo de célula	Vida media	Valores normales	Producción diaria
Hematíes	120 días	$4,5 \times 10^{12}/l$	$1,8 \times 10^{11}$
Granulocitos	8-10 horas	$7,5 \times 10^9/l$	9×10^{11}
Plaquetas	7-10 días	$300 \times 10^9/l$	$2,1 \times 10^{11}$

en caso de que ocurra en personas con una cifra basal alta de hemoglobina y anemización leve.

Existen diversas situaciones fisiológicas (embarazo) o patológicas (hiperviscosidad, hiperhidratación, cirrosis, nefrosis, hiperesplenismo) que cursan con un aumento del volumen plasmático, en las que se produce una disminución relativa en la concentración de hemoglobina y en el valor del hematocrito por hemodilución, sin que se trate de una anemia realmente, y sin que se afecte la oxigenación tisular. También hay que considerar valores falsamente normales en casos de hemoconcentración, como puede ocurrir en pacientes deshidratados y grandes quemados.

ETIOPATOGENIA

La anemia es el resultado de una o más combinaciones de tres mecanismos básicos: 1) pérdida de sangre, 2) disminución de la producción de los hematíes

y 3) exceso en la destrucción de hematíes (hemólisis), siendo la pérdida de sangre el factor etiológico más frecuente en los países desarrollados.

Los defectos de producción se caracterizan por una disminución en la cifra de reticulocitos (reticulocitopenia). La supervivencia de los hematíes es de 120 días, por lo que el mantenimiento de un número estable requiere la renovación diaria de $1/120$ de todos los eritrocitos (**tabla III**). El cese completo de la producción de hematíes conlleva una disminución de su valor basal en un 10% a la semana y una reticulocitopenia. Como más adelante veremos, la morfología y los parámetros de hematimetría ayudan a discriminar los diferentes tipos de anemias hipoproliferativas. Así, la presencia de hematíes de pequeño tamaño o microcíticos sugiere que el defecto de producción se debe a un trastorno en la síntesis del grupo hemo o de la globina (ferropenia, talasemia y defectos de la síntesis de hemoglobina relacionados). En contraste, si los hematíes

Capítulo 2

son de gran tamaño o macrocitos, sugiere bien un defecto en la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) por trastornos en el metabolismo de la vitamina B₁₂ o del folato, o bien una interferencia en la síntesis de ADN por agentes quimioterápicos citorreductores.

Una respuesta medular adecuada a la anemia se evidencia por una reticulocitosis o policromatofilia en la sangre periférica, y es típica de las anemias debidas a sangrado o hemólisis. El índice de producción reticulocitario (IPR) corrige el recuento de reticulocitos con el hematocrito real y teórico del paciente, y con el tiempo de maduración, ya que, fisiológicamente, cuando hay anemia no solo aumenta la producción de reticulocitos sino que se acorta el tiempo de maduración medular y se alarga el tiempo en que las formas más inmaduras permanecen en la sangre periférica. En una persona sana, el IPR oscila en torno a 1, pero cuando es mayor de 3, indica reticulocitosis periférica y, por tanto, una respuesta medular adecuada a una anemia de origen periférico.

La anemia supone la hipoxia de órganos y tejidos, y para evitar su alteración funcional se ponen en marcha unos mecanismos compensadores que facilitan la oxigenación tisular y determinan en gran parte los signos y síntomas del síndrome anémico:

- *Incremento de la capacidad de la hemoglobina para ceder oxígeno a los tejidos*, como consecuencia de la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina. Esta disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es debida al descenso de pH y al aumento del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (véase fig. 11, capítulo 1). Esto explica por qué algunas anemias congénitas, como el déficit de piruvato-

cinasa, que desde el principio tienen un aumento de 2,3-DPG, comportan menos síndrome anémico para el mismo descenso de la hemoglobina, y lo mismo ocurre en algunas hemoglobinopatías que tienen una hemoglobina con disminución de la afinidad por el oxígeno.

- *Redistribución del flujo sanguíneo* hacia los tejidos más sensibles a la hipoxia (cerebro, miocardio), en perjuicio de otros como la piel, el sistema esplácnico y el riñón. El riñón soporta mejor la redistribución del flujo porque en condiciones normales recibe el doble de oxígeno del mínimo necesario; aun así, la vasoconstricción renal condiciona una disminución del flujo y filtración glomerular que, unido a la hipersecreción de aldosterona, produce una retención de sal y líquidos y los consiguientes edemas.
- *Aumento del gasto cardíaco*, que en situaciones graves puede incluso cuadruplicarse. El gasto cardíaco aumenta gracias a la disminución de la poscarga por el descenso de las resistencias periféricas y de la viscosidad sanguínea. En casos graves, la disminución de la concentración de oxígeno en la circulación coronaria servirá de estímulo para aumentar más el flujo cardíaco. La presión sistólica suele mantenerse, pero la diastólica tiende a descender y la tensión diferencial aumenta.
- *Aumento de la eritropoyesis* hasta 6-10 veces, mediado por el incremento de la producción de eritropoyetina (EPO), que pasa de 10 mU/ml en condiciones basales a 10.000 mU/ml en la anemia. La hipoxia tisular determina un aumento de la expresión del factor inducido por la hipoxia 2 alfa (HIF-2 α), que estimula la síntesis de EPO a nivel

renal. Además, se reduce la maduración eritrocitaria en unos 3 o 4 días, por lo que aumenta el número de reticulocitos y su tamaño.

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

La *edad y el estado cardiovascular* del enfermo condicionan también los síntomas de anemia. Los enfermos jóvenes toleran concentraciones bajas de hemoglobina mejor que el paciente anciano, en el que puede coexistir un compromiso de oxigenación miocárdica.

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

La *intensidad en la disminución de la concentración de hemoglobina* es un factor condicionante de las manifestaciones clínicas en sí mismo: cifras de 6 g/dl de hemoglobina se toleran peor que 8 g/dl, aunque esto pueda verse modificado por los factores anteriormente referidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son el resultado de la hipoxia tisular y, sobre todo, de los mecanismos de compensación previamente citados. La clínica de la anemia puede acompañarse de otros síntomas secundarios a su etio-

logía (ferropenia, déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico, entre otros).

Veremos cómo afecta clínicamente la anemia a los diferentes sistemas:

- *Piel, mucosas y faneras.* La palidez es el signo más característico de la anemia. Las localizaciones idóneas para explorarla son las mucosas de la conjuntiva ocular y del velo del paladar, y la región subungueal. La presencia de uñas excavadas es característica de la anemia ferropénica, mientras que la aparición de ictericia lo es de las anemias hemolíticas.
- *Sistema muscular.* Cansancio o astenia, laxitud, debilidad muscular generalizada, calambres e intolerancia al esfuerzo. El cansancio y la pérdida de fuerza son los síntomas más comunes en el síndrome anémico.
- *Sistema cardiocirculatorio.* Los primeros síntomas y signos que se ponen de manifiesto son secundarios a una circulación hiperdinámica: disnea de esfuerzo (que se va haciendo de reposo en caso de progresar), taquicardia, aumento de la tensión diferencial, soplo sistólico funcional, etc. Si la anemia progresa, pueden aparecer insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o arritmias. Estas alteraciones se ponen de manifiesto de forma más precoz e intensa si existe una cardiopatía previa. En las anemias de etiología hemorrágica habrá hipotensión postural y en los casos de hemorragia aguda intensa, shock hipovolémico.
- *Sistema nervioso.* En las fases iniciales se puede manifestar en forma de acúfenos, mareos, cefalea y dificultad para concentrarse. Menos frecuentes son la irritabilidad, cambios de humor, somnolencia, insomnio, confusión, letargia, pérdida de memoria y miodesopsias o visión de "moscas".

Capítulo 2

volantes". Las parestesias y la dificultad para la marcha son típicas de la anemia por déficit de vitamina B₁₂.

- *Sistema gastrointestinal.* La anemia puede acompañarse de anorexia, digestiones pesadas, náuseas y alteraciones del ritmo intestinal como el estreñimiento por vasoconstricción esplácnica.
- *Sistema genitourinario.* Retención de líquidos con edemas, amenorrea y disminución de la libido.

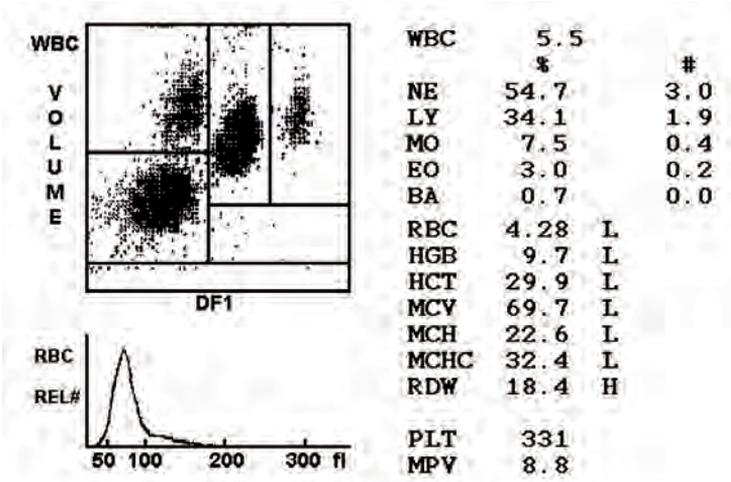
PRUEBAS DE LABORATORIO

El estudio del paciente con anemia incluye las pruebas que se detallan a continuación.

Hemograma

Los contadores electrónicos aportan automáticamente el número de hemáties, la cifra de hemoglobina, el hematocrito y los índices corpusculares: volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media) (Fig. 1).

- *Hemoglobina (Hb):* la cifra de hemoglobina es el parámetro más importante para el diagnóstico de anemia. El límite inferior de la normalidad en adultos es de 13 g/dl en varones, de 12 g/dl en mujeres no embarazadas, de 11 g/dl en embarazadas y de 11,5 g/dl en niños de 2 a 9 años, e inferior en los de menor edad.
- *Volumen corpuscular medio (VCM):* es el tamaño promedio de los glóbulos rojos. Es un dato clave para establecer una primera orientación diagnóstica de la anemia y nos permite clasificar la anemia en función de si el VCM es bajo, normal o elevado.
- *Hemoglobina corpuscular media (HCM):* es la cantidad de hemoglobina promedio de un hematíe. Una HCM baja indica la disminución del contenido de hemoglobina por célula y se traduce en hipocromía en el frotis de sangre periférica. Esto se puede ver en la deficiencia de hierro y hemoglobinopatías.
- *Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM):* es la cantidad de hemoglobina relativa al ta-



► **Figura 1.** Hemograma normal que se obtiene con un contador electrónico.

maño del hematíe. Los valores muy bajos de CHCM son típicos de la anemia por deficiencia de hierro, y los valores muy altos reflejan típicamente esferocitosis o aglutinación de glóbulos rojos.

- *Amplitud en la curva de distribución de los eritrocitos (ADE)*: es una medida de la variación del tamaño de los hematíes, que se refleja en el grado de anisocitosis en el frotis de la sangre periférica. Una ADE elevada se puede observar en la deficiencia de hierro y en pacientes con anemia que han recibido transfusiones.

El *recuento de reticulocitos* es otro parámetro fundamental para orientar el diagnóstico, porque permite clasificar las anemias en regenerativas o arregenerativas. Se determina por recuento directo en el frotis teñido de azul de metileno o azul de cresilo brillante, o, con más precisión, por medio de contadores automatizados utilizando la tinción con un colorante fluorescente como el naranja de tiazol, que se une al ácido ribonucleico (ARN) de los reticulocitos. Se expresa en porcentaje sobre el número de eritrocitos (la cifra normal es 0,5-2%), o en número absoluto (en este caso la cifra normal es 25.000-85.000/ μ l). Si la cifra absoluta es superior a 100.000/ μ l, indica un incremento adecuado de la eritropoyesis en respuesta a la anemia, y suele observarse en las anemias hemolíticas. En general, es más fiable utilizar el número absoluto de reticulocitos que el porcentaje, porque este último puede ofrecer valores falsamente elevados si el número de eritrocitos es bajo. Si no se dispone del valor absoluto, se debe utilizar el índice de producción reticulocitario (IPR) (**tabla I**). Si el índice es inferior al 2%, refleja una anemia hipoproliferativa, y si es superior al 2-3%, indica una anemia regenerativa. El hemograma revela también la cifra de

leucocitos, el recuento diferencial y las plaquetas, datos que son importantes para el estudio de una anemia.

Frotis de sangre periférica

El frotis es la extensión de una gota de sangre extendida sobre un porta y teñida con un colorante apropiado, como el May-Grünwald-Giemsa. Permite el estudio de la morfología de los hematíes y las alteraciones de su color y tamaño, y confirmar los índices eritrocitarios, como la microcitosis y la macrocitosis aportadas por el VCM y la anisocitosis revelada por la ADE (**figs. 2 y 3**). Si los eritrocitos son pálidos se denominan *hipocrómicos*, y habitualmente es la consecuencia de una disminución del contenido de hemoglobina por ferropenia o talasemia. La policromasia (tonalidad gris azulada en los eritrocitos) se observa en caso de reticulocitosis. Las alteraciones morfológicas más frecuentes de los eritrocitos se recogen en la **tabla IV**.

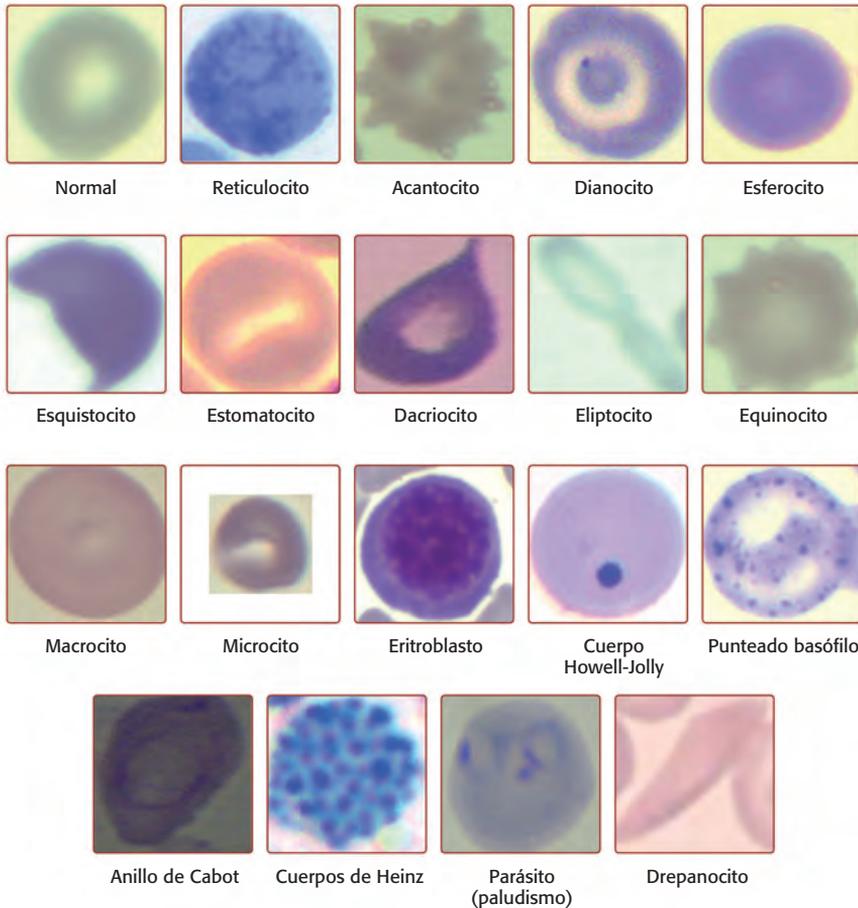
Los eritroblastos o eritrocitos nucleados en sangre periférica pueden aparecer en las anemias hemolíticas con intensa reticulocitosis, y son un reflejo de una intensa eritropoyesis. También pueden verse en caso de infiltración medular por leucemias u otras neoplasias; en estos casos, este hallazgo se acompaña también de precursores granulocíticos y se denomina *síndrome leucoeritroblástico*.

Además de las alteraciones en la forma de los hematíes, también pueden verse inclusiones en su citoplasma (**tabla V**).

En el frotis también es necesario observar la morfología de los leucocitos y las plaquetas, ya que puede ayudar al diagnóstico:

- Disminución o ausencia de granulación de los neutrófilos, que puede ocurrir en los síndromes mielodisplásicos o las leucemias.

Capítulo 2



► **Figura 2.** Algunas variaciones frecuentes en el tamaño (anisocitosis) y en la forma (poiquilocitosis) de los hematíes. También se muestran ejemplos de inclusiones eritrocitarias.

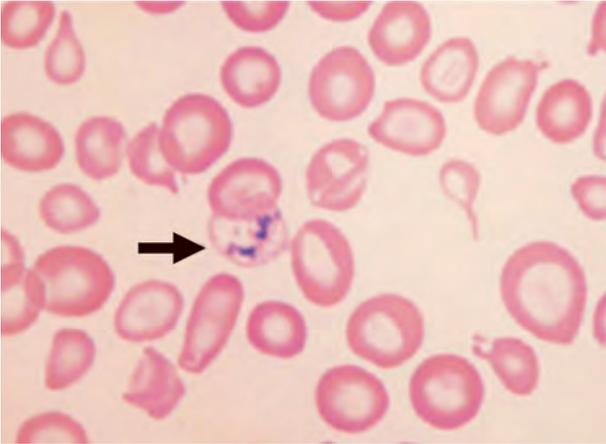
- Bastones de Auer, que se observan en las leucemias agudas.
- Hipersegmentación de los neutrófilos, que es característica de la anemia megaloblástica.

Otras pruebas de laboratorio

Si se sospecha un déficit de hierro o una alteración del metabolismo del hierro, como en la anemia de las enfermedades crónicas, se deben estudiar los niveles de hierro sérico (sideremia), transferrina, la capacidad total de fijación

del hierro, el índice de saturación de la transferrina y la ferritina. Los parámetros de mayor valor son la ferritina y la saturación de la transferrina:

- La *sideremia* normal en adultos es de 50-170 µg/dl. Está descendida en la anemia ferropénica y en la anemia de las enfermedades crónicas. Se eleva en las hepatopatías, la hemocromatosis y las anemias diseritropoyéticas. Nunca debe usarse aisladamente para el diagnóstico de una anemia ferropénica.



► **Figura 3.** Frotis de sangre periférica en el que se aprecian hematíes de diferentes tamaños (anisocitosis) y formas (poiquilocitosis). La flecha indica un eritrocito con cuerpos de Pappenheimer.

- La *capacidad de fijación del hierro por la transferrina, o capacidad total de fijación del hierro*, aumenta en la anemia ferropénica; disminuye en situaciones de sobrecarga férrica, y en la anemia de enfermedades crónicas, y otras condiciones. La transferrina por sí misma no es un buen indicador del hierro corporal y tiene poco valor, pero la capacidad de fijación si es útil.
- El *índice de saturación de la transferrina (IST)* es el tanto por ciento de la transferrina saturada por el hierro, normalmente un 30%. Si es inferior al 16% se usa como criterio de déficit de hierro; en la anemia ferropénica suele ser inferior al 10%. Puede estar descendido en la anemia de las enfermedades crónicas, pero en menor porcentaje. Está elevado en la hemocromatosis (más del 60%).
- Los valores normales de *ferritina sérica* en adultos varones son de 20-400 ng/ml y en mujeres de 15-120 ng/ml. En situaciones de sobrecarga férrica es superior a 400 ng/ml. Está disminuida en el déficit de hierro, siendo la determinación más sensible y específica. Si es superior a 80-100 ng/ml casi siempre exclu-

ye un déficit de hierro y si es menor de 12 ng/ml indica déficit de hierro. Puede comportarse como reactante de fase aguda y, en estas circunstancias, pierde valor (infecciones, inflamaciones, neoplasias). En estos casos es apropiado estudiar los depósitos de hierro en la médula ósea.

Otros parámetros útiles son:

- Los *niveles séricos del receptor soluble de la transferrina (RST)*, cuyos niveles normales son de 4-9 µg/l.
- Los *niveles séricos de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico* son importantes en el estudio de las anemias macrocíticas. Los valores normales de ácido fólico sérico son mayores de 3,5 µg/l y de vitamina B₁₂ de 200-900 ng/l.

Son importantes también las siguientes pruebas:

- *Bioquímica sérica.* Es imprescindible en todo estudio de una anemia valorar la función renal y hepática. La lactatodeshidrogenasa (LDH) aumenta en la hemólisis y en la eritropoyesis ineficaz por la liberación de la LDH intraeritrocitaria. La bilirrubini-

Tabla IV. Alteraciones morfológicas de los eritrocitos

Dianocitos	Eritrocitos en forma de diana	Hepatopatía Talasemias Ferropenia Esplenectomía Hemoglobinopatía C
Esferocitos	Eritrocitos sin palidez central	Esferocitosis hereditaria Anemia hemolítica autoinmune
Eliptocitos	Eritrocitos en forma ovalada o elíptica	Eliptocitosis hereditaria Ferropenia Talasemia Mielofibrosis
Drepanocitos	Eritrocitos en forma de hoz	Hemoglobinopatía S Drepanocitosis
Esquistocitos	Hematíes rotos o fragmentos de formas diversas	Anemia microangiopática Hemólisis por válvulas cardíacas
Dacriocitos	Eritrocitos en forma de lágrima	Mielofibrosis primaria Anemia con infiltración medular
Equinocito, hematíe con espículas o crenado (<i>burr cell</i>)	Eritrocitos con pequeñas prolongaciones	Insuficiencia renal Déficit de piruvatocinasa
Acantocito (<i>spur cell</i>)	Eritrocitos con prolongaciones largas de distribución irregular	Hepatopatía Abetalipoproteinemia
Estomatocito	Eritrocitos en forma de boca	Estomatocitosis hereditaria Esferocitosis hereditaria Hepatopatía Alcoholismo
Excentrocito	La hemoglobina está desplazada y el aspecto es de célula "mordida"	Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa Anemias hemolíticas por oxidantes
<i>Rouleaux</i>	Eritrocitos agregados en forma de pila de monedas	Mieloma Macroglobulinemia

na indirecta puede estar aumentada por un aumento del catabolismo de la hemoglobina. La determinación de la hormona estimulante de la glándula tiroidea (TSH) es útil para descartar patología tiroidea.

- *Test de Coombs*. Detecta inmunoglobulinas y complemento sobre la

membrana del eritrocito. Es imprescindible para el estudio de las anemias hemolíticas de mecanismo inmune.

- *Haptoglobina*. Los valores normales son de 80-130 mg/dl. Está disminuida o ausente en la hemólisis tanto intravascular como extravascular y

Tabla V. Inclusiones eritrocitarias

Punteado basófilo	Agregados de ARN	Intoxicación por plomo Anemias sideroblásticas y síndromes mielodisplásicos Talasemia
Cuerpos de Howell-Jolly	Restos nucleares	Postesplenectomía Anemia megaloblástica Diseritropoyesis
Parásitos intracelulares		Paludismo Babesiosis
Cuerpos de Heinz	Visible con azul de cresilo Representa hemoglobina precipitada	Enzimopatías: déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa Hemoglobinopatías Anemias hemolíticas por fármacos

en casos de hemólisis intramedular por eritropoyesis ineficaz. Es un reactante de fase aguda.

- *Estudio de coagulación.* Permite identificar una tendencia al sangrado o una coagulación intravascular diseminada asociada a angiohemólisis.

Otras pruebas de laboratorio más específicas del estudio etiológico de las anemias son:

- *Resistencia globular osmótica.* Se usa para el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria.
- *Electroforesis de hemoglobinas, cuantificación de HbA₂ y HbF.* Es necesaria para el estudio de las hemoglobinopatías y las talasemias. La electroforesis permite separar las diferentes hemoglobinas por su distinta movilidad en un campo eléctrico.
- *Determinación de enzimas eritrocitarias.* Hay un método rápido cualitativo para el diagnóstico del déficit de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) y la piruvatocinasa, que son los más frecuentes.
- *Pruebas de la estabilidad de la he-*

moglobina al calor y al isopropanol. Se emplean en el estudio de las hemoglobinas inestables.

- *Hemoglobinuria y hemosiderinuria.* Si la hemoglobina libre en suero, en caso de hemólisis intravascular, es muy alta, aparece en la orina (hemoglobinuria). Es reabsorbida en parte por las células del túbulo renal, y con la tinción de Perls se pueden ver los gránulos de hemosiderina en el sedimento urinario.
- *Niveles de EPO sérica.* Los valores normales son 3,7-16 U/l.
- *Análisis del ADN* para el estudio de los genes de las cadenas globínicas α y β en las talasemias.
- *Estudios por citometría de flujo* de proteínas de anclaje de membrana y otros estudios de diferenciación celular, para el diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Ya no se realizan las pruebas de Ham y sucrosa.

Estudio de la médula ósea

El estudio medular no siempre es preciso para el diagnóstico de las ane-

Capítulo 2

mias, aunque se puede realizar cuando no se ha obtenido el diagnóstico etiológico tras las pruebas anteriores.

Las reservas de hierro se valoran en la médula con la tinción de Perls, que es positiva en los macrófagos medulares y en los precursores eritroides. Los eritroblastos con hierro citoplasmático se llaman *sideroblastos* y lo normal es que tengan de 1 a 3 gránulos de hemosiderina. Ambos están disminuidos en la anemia ferropénica, mientras que en la anemia de la enfermedad crónica, el hierro de depósito o macrófágico está elevado. Los sideroblastos patológicos tienen numerosos gránulos y cuando se disponen rodeando al núcleo se denominan *sideroblastos en anillo*.

El aspirado y la biopsia de la médula deben realizarse siempre ante la sospecha de anemia aplásica y otras enfermedades con fallo medular o anemias arregenerativas no debidas a un déficit de hierro o vitamínico. También es imprescindible para el diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos y las leucemias agudas, o como parte del estudio de una anemia de enfermedad crónica, buscando una neoplasia o una infección, y ante la sospecha de una mielofibrosis por un cuadro leucoeritroblástico con dacriocitos en sangre periférica.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de las anemias se realiza en función de criterios etiopatogénicos o bajo un punto de morfológico.

Clasificación etiopatogénica

El número de hematíes presentes en la sangre en un momento dado es el resultado de un equilibrio dinámico entre su producción y liberación a la circulación sanguínea y su destrucción o pérdida. La anemia, por tanto, puede ocasionarse básicamente por una alteración bien en la

producción (“anemias centrales”) o bien en la destrucción o pérdidas por sangrado (“anemias periféricas”), o en ambas.

Como puede verse en la **tabla VI**, las anemias por defecto en la producción o centrales, también denominadas *arregenerativas*, se caracterizan por tener reticulocitos bajos. Por el contrario, las anemias periféricas, por destrucción o pérdidas, también llamadas *regenerativas*, cursan con reticulocitos elevados. Conviene resaltar que algunas anemias tienen un componente mixto. Así, en la hemoglobinuria paroxística nocturna, aunque predomina el componente hemolítico, el trastorno básico afecta a la célula madre.

Clasificación morfológica

La clasificación morfológica tiene una importante utilidad clínica y se basa en cambios característicos que se dan en el tamaño de los eritrocitos y en su contenido de hemoglobina. Estos cambios van a ser detectados por los contadores automáticos y confirmados con la observación directa del frotis sanguíneo.

Como puede verse en la **tabla VII**, un grupo de anemias se caracteriza porque la mayoría de hematíes son más grandes de lo normal, se las denomina *anemias macrocíticas* y se definen por un VCM alto. Otro grupo se caracteriza por que la mayoría de los hematíes tienen un tamaño menor de lo normal, son *anemias microcíticas*, que se definen por tener un VCM bajo. Finalmente, aquellas anemias en las que el VCM es normal son conocidas como *anemias normocíticas*. En la **tabla VII** se resume la clasificación morfológica de las anemias y sus etiologías más frecuentes.

ACTITUD FRENTE AL PACIENTE CON ANEMIA

Una vez que se ha detectado una anemia en un paciente, habitualmente

Tabla VI. Clasificación etiopatogénica de las anemias

Anemias arregenerativas o “centrales” (producción disminuida)

Alteración en la célula madre (insuficiencia medular)	Cuantitativas	<ul style="list-style-type: none"> • Selectiva: eritroblastopenia pura • Global: aplasia medular
	Cualitativas	<ul style="list-style-type: none"> • Congénitas: diseritropoyesis congénita • Adquiridas: síndromes mielodisplásicos
Infiltración tumoral	Enfermedades hematológicas	
	Tumores sólidos	
Déficit y/o trastornos metabólicos de factores eritropoyéticos (anomalías madurativas)	Déficit de hierro	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia ferropénica • Anemia de trastorno crónico (bloqueo macrofágico) • Anemia sideroblástica
	Déficit de ácido fólico o vitamina B ₁₂	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia megaloblástica
	Hormonas que actúan como factores eritropoyéticos (eritropoyetina, hormonas tiroideas, andrógenos, corticoides)	

Anemias regenerativas o “periféricas” (destrucción aumentada o pérdidas)

Hemorragias	Agudas	
Hemólisis	Intracorporales (anomalías intrínsecas)	<ul style="list-style-type: none"> • Membranopatías (esferocitosis, eliptocitosis, hemoglobinuria paroxística nocturna) • Enzimopatías (déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, piruvatocinasa, porfirias) • Hemoglobiopatías estructurales (drepanocitosis) o síndromes talasémicos
	Extracorporales (anomalías extrínsecas)	<ul style="list-style-type: none"> • Agentes tóxicos (físicos, químicos) • Agentes infecciosos (bacterias, parásitos) • Causas mecánicas (valvulopatías, prótesis valvulares, microangiopatías) • Inmunológicas (anticuerpos, fármacos) • Hiperesplenismo (activación del sistema mononuclear fagocítico)

Tabla VII. Clasificación morfológica de las anemias

Macrocíticas

Megaloblásticas

- Déficit de vitamina B₁₂: anemia perniciosa, malabsorción, etc.
- Déficit de ácido fólico: nutricional, alcoholismo, etc.
- Alteraciones hereditarias en la síntesis de ADN: aciduria orótica, etc.
- Alteraciones en la síntesis de ADN producidas por fármacos: hidroxiurea, zidovudina, quimioterapia, etc.

No megaloblásticas

- Eritropoyesis acelerada*
- Anemias hemolíticas con reticulocitosis
- Respuesta a hemorragia aguda o tratamiento con hematínicos con reticulocitosis
- Superficie aumentada de la membrana*
- Enfermedad hepática
- Postesplenectomía
- Causa no claramente establecida*
- Hipotiroidismo
- Anemias aplásicas (algunas)/síndromes mielodisplásicos (algunos)

Microcíticas

Alteraciones en el metabolismo del hierro

- Anemia ferropénica: pérdidas crónicas de sangre, dieta inadecuada, etc.
- Anemia de trastorno crónico
- Atransferrinemia

Alteraciones en la síntesis de globina

- Síndromes talasémicos

Alteraciones en la síntesis de porfirinas y grupo hemo: anemia sideroblástica

- Alteraciones en el metabolismo de la vitamina B₆
- Intoxicación por plomo
- Déficits enzimáticos

Normocíticas

- Anemia de las enfermedades crónicas (la mayoría)
- Anemias hemolíticas (salvo reticulocitosis)
- Hemorragias agudas (salvo reticulocitosis)
- Anemia aplásica (la mayoría)
- Síndromes mielodisplásicos
- Infiltración medular

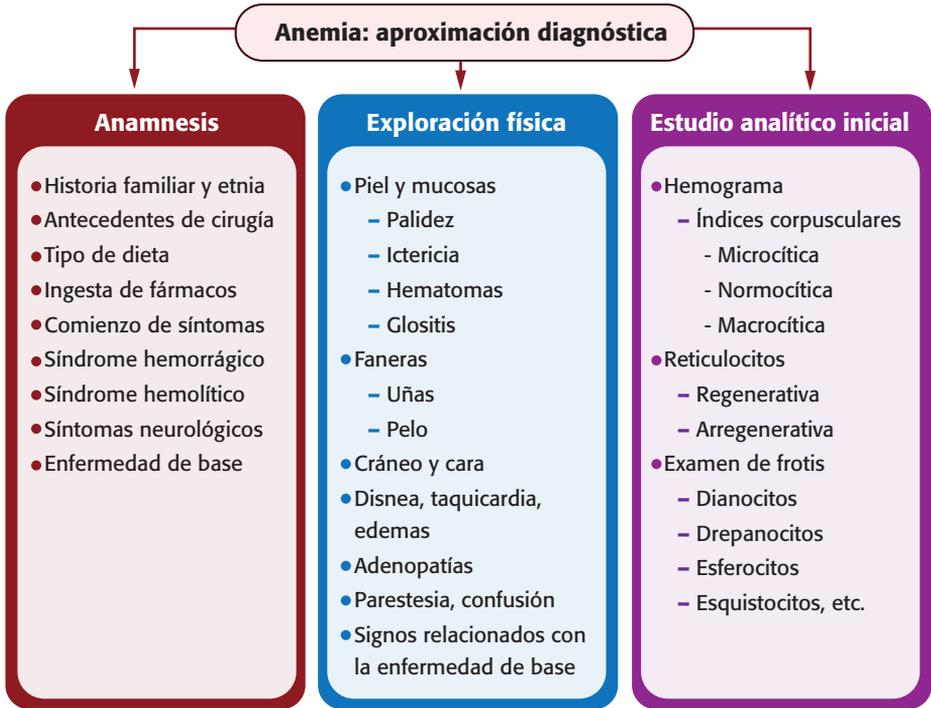
por un análisis de sangre realizado por contadores celulares, se debe poner en marcha un proceso diagnóstico que conduzca a determinar el o los agentes etiológicos que la han producido, de forma que se pueda indicar el tratamiento adecuado y posteriormente comprobar la respuesta al tratamiento, junto con el consejo de medidas para que no se vuelva a producir (figs. 4 y 5).

La sistemática de estudio debe incluir una historia clínica completa con anamnesis y una meticulosa exploración clínica.

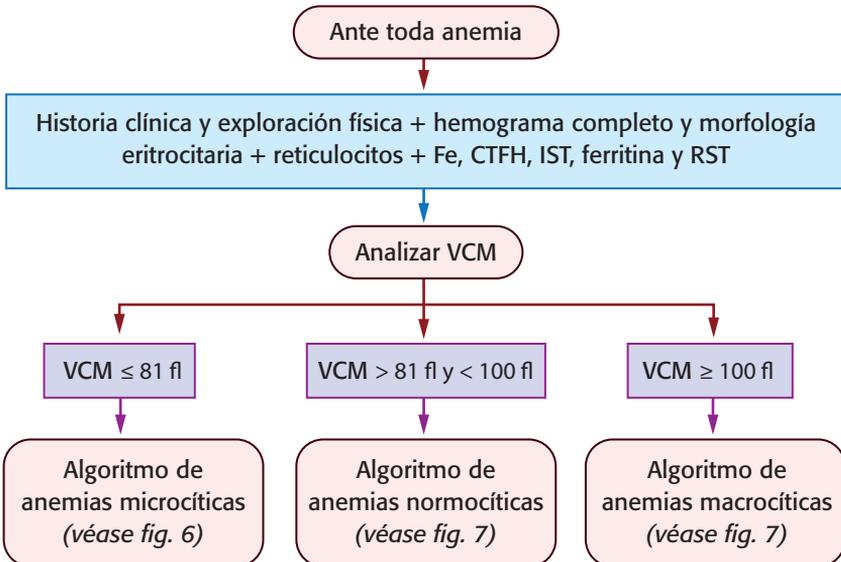
Anamnesis

De forma sistemática deben recogerse datos relativos a:

- *Antecedentes familiares de anemia o ictericia*: sospecha de anemias hemolíticas congénitas.
- *Comienzo de la sintomatología*: una historia antigua de brotes de anemia orientará a anemias de tipo congénito, mientras que una anemia de origen reciente sugiere un trastorno adquirido.



► **Figura 4.** Estudio inicial de las anemias.



► **Figura 5.** Algoritmo diagnóstico ante una anemia.

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

Capítulo 2

- **Pérdidas hemorrágicas:** historia obstétrica y menstrual, síntomas de úlcera péptica, hernia de hiato o carcinoma de colon, existencia de hematemesis o melenas.
- **Datos que sugieran hemólisis:** orinas oscuras, ictericia con heces normales u oscuras.
- **Historia neurológica:** las parestesias, las alteraciones del estado mental o la inestabilidad al caminar orientan la posibilidad de una anemia perniciosa.
- **Historia dietética:** en nuestro medio la deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia nutricional, aunque en ancianos que viven solos o en alcohólicos no es rara la anemia por déficit de ácido fólico.
- **Uso de drogas o exposición a tóxicos:** pueden ser causa de hemólisis o aplasia.
- **Antecedentes de intervenciones quirúrgicas:** gastrectomía o resección intestinal, que pueden haber afectado la absorción de hierro, folatos o vitamina B₁₂.
- **Anamnesis acerca de tratamientos previos por anemia:** la toma inadecuada de hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂ puede haber alterado los síntomas o signos físicos y biológicos característicos de la anemia por déficit de alguno de estos factores.
- **Anamnesis dirigida a descubrir la existencia posible de insuficiencia renal, hepatopatía o hipotiroidismo,** dada la frecuencia, especialmente en el caso de las dos primeras afecciones, con que son la causa de una anemia no filiada.
- **Grupo racial:** la incidencia de determinados tipos de anemia se relaciona con la etnia (hemoglobinopatía S, talasemia, anemia perniciosa).
- **Fenotipo:** la existencia de prognatismo, facies mongoloide o deformaciones craneales se observa en anemias hemolíticas congénitas.
- **Piel y faneras:**
 - Palidez: siempre que la concentración de hemoglobina esté por debajo de 9-10 g/dl; es el dato más característico de la anemia.
 - Palidez e ictericia: anemia con componente hemolítico.
 - Palidez con púrpura o equimosis: si existe trombocitopenia asociada a la anemia.
 - Telangiectasias, puntos rubios o arañas vasculares en palmas y plantas: si el enfermo tiene hepatopatía.
 - Hemorragias subungueales en forma de astillas: sugieren la posibilidad de endocarditis bacteriana o lupus eritematoso diseminado.
 - Uñas excavadas (coiloniquia): déficit de hierro.
- **Boca:** lengua depapilada en la deficiencia grave de hierro o en la anemia perniciosa; hipertrofia gingival que plantea, junto con otros signos, la posibilidad de una leucemia monocítica.
- **Corazón:** cardiomegalia, soplo sistólico más audible en ápex, e incluso diastólico en la anemia grave. A veces es imposible evaluar la existencia de cardiopatía subyacente hasta que se corrige la anemia.
- **Abdomen:** la circulación colateral y la esplenomegalia sugieren hepatopatía crónica; una esplenomegalia masiva plantea la posibilidad de trastornos mielo o linfoproliferativos.
- **Adenopatías:** enfermedades infecciosas o síndromes linfoproliferativos.
- **Sistema nervioso:** la hiporreflexia tendinosa nos obliga a excluir un

Exploración física

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

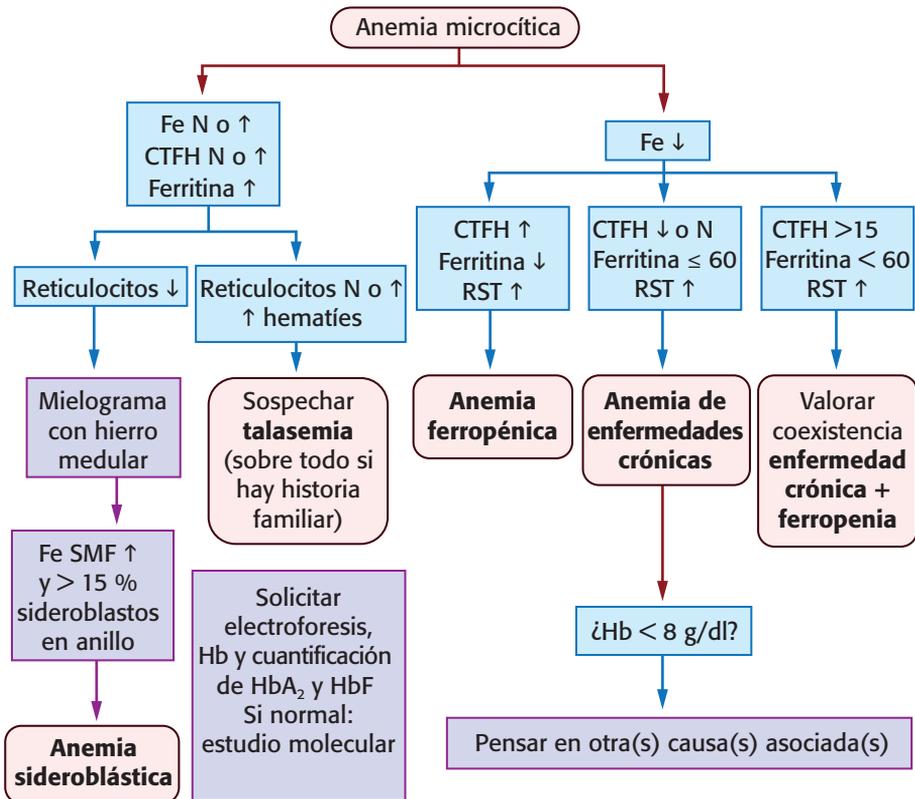
hipotiroidismo; ante signos de degeneración subaguda combinada, el enfermo es portador de anemia perniciosa mientras no se demuestre lo contrario.

- **Fondo de ojo:** hemorragia con palidez central en la endocarditis infecciosa; el papiledema, los exudados, la hemorragia y la tortuosidad de los vasos son signos que nos obligan a descartar el síndrome de hiperviscosidad asociado a macroglobulinemia de Waldenström.
- **Tacto rectal:** es prácticamente obligado en todo paciente con anemia (en el adulto, la causa más frecuente son las pérdidas digestivas).

El estudio básico inicial de laboratorio requiere un hemograma con los índices corpusculares, un recuento de reticulocitos y un estudio de la sangre periférica mediante el frotis (**fig. 5**). Con estos parámetros se puede realizar una clasificación morfológica, a partir de la cual escalonaremos un algoritmo de pruebas con el objetivo de llegar al diagnóstico etiológico, que se muestra en las **figuras 6, 7 y 8**, y su correspondiente tratamiento específico.

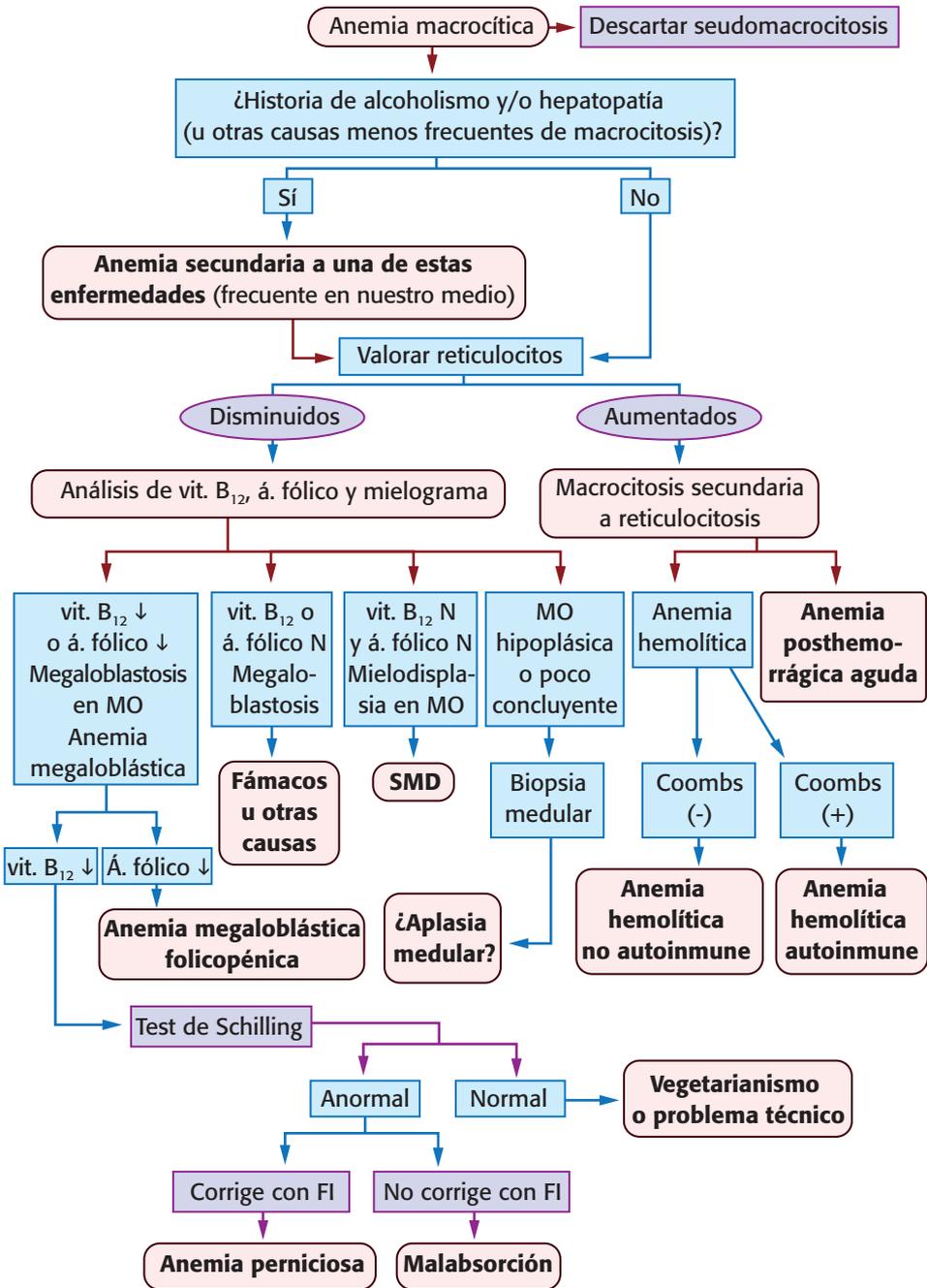
Evaluación de la anemia microcítica

Las anemias microcíticas se producen por una alteración en el metabolismo del



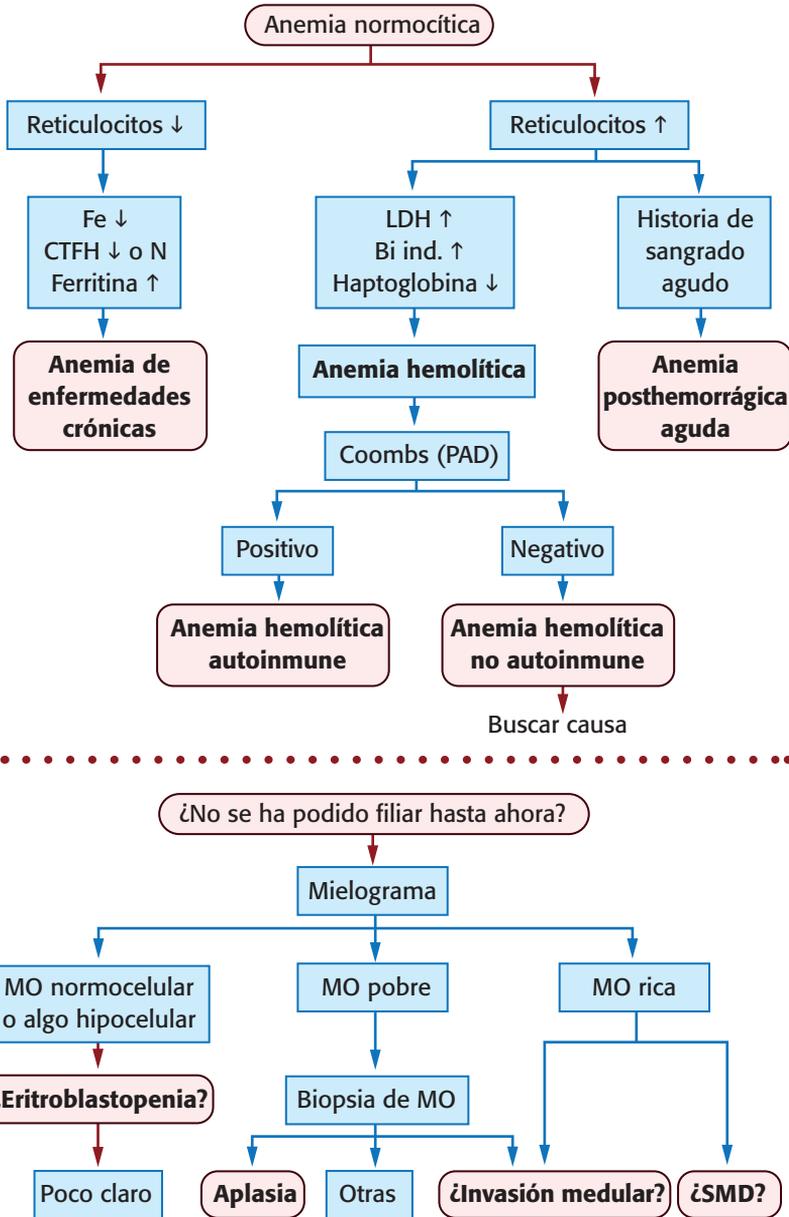
► **Figura 6.** Algoritmo diagnóstico de las anemias microcíticas.

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



► **Figura 7.** Algoritmo diagnóstico de las anemias macrocíticas.

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



► **Figura 8.** Algoritmo diagnóstico de las anemias normocíticas.

Bi ind.: bilirubina indirecta; CTFH: capacidad total de fijación de hierro; Fe: hierro sérico; LDH: lactatodeshidrogenasa sérica; MO: médula ósea; N: normal; PAD: prueba antiglobulina directa; SMD: síndromes mielodisplásicos.

Capítulo 2

hierro, la síntesis de globina o de porfirinas y el grupo hemo (**tabla VII y fig. 6**).

Su investigación requiere inicialmente la determinación de sideremia, capacidad total de fijación del hierro y ferritina. Una baja sideremia con capacidad de fijación alta y ferritina baja, junto con los hallazgos de un frotis compatible, confirma la existencia de una anemia ferropénica. El paso siguiente es determinar la causa que la produce.

Una ferritina normal o elevada obliga a descartar otras causas de microcitosis. Los hallazgos del frotis pueden sugerir talasemias, que se deben confirmar con un estudio de hemoglobinas. Las anemias sideroblásticas son menos frecuentes y su confirmación viene dada por la existencia de un aumento importante del hierro en depósitos y sideroblastos anillados en la médula ósea.

Más difícil es llegar al diagnóstico cuando existe una combinación de alteraciones, circunstancia frecuente en los pacientes ancianos o con comorbilidades.

Evaluación de la anemia macrocítica

En las anemias macrocíticas la determinación de reticulocitos tiene un mayor valor que en el grupo anterior. La historia clínica, los reticulocitos y los hallazgos del frotis van a ser determinantes en el algoritmo diagnóstico, que se expone en la **figura 7**. Una vez descartada la presencia de tóxicos (alcohol y fármacos como hidroxiurea, metotrexato o trimetoprim), el primer paso será solicitar el recuento de reticulocitos y una revisión del frotis de sangre periférica. La extensión de sangre periférica puede orientar al diagnóstico etiológico: macrocitosis uniforme (alcoholismo), dianocitos (hepatopatía crónica), macroovalocitos e hipersegmentación de neutrófilos (anemia megaloblástica), policromasia y esquistocitos o esfero-

tos (anemia hemolítica) o signos displásicos no relacionados con fármacos (enfermedades hematológicas). En caso de un aumento de reticulocitos, deberíamos orientar el estudio hacia la búsqueda de datos de hemólisis (aumento de la LDH y la bilirrubina indirecta y descenso de la haptoglobina) o sangrado. En caso de un descenso en el IPR, se solicitarán hormonas tiroideas y niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂ para descartar estados carenciales. Si estos estudios no están alterados y/o se sospecha un problema primario, hay que realizar preferiblemente un aspirado y biopsia de la médula ósea, que puede mostrar algunos patrones típicos: hipocelularidad marcada junto con pancitopenia periférica sin hallazgos en el frotis (aplasia medular), presencia de nidos de células extrahematopoyéticas junto con pancitopenia periférica o cuadro leucoeritroblástico y síndrome constitucional añadido (metástasis), normocelularidad o hipercelularidad con rasgos displásicos característicos (síndrome mielodisplásico).

Evaluación de la anemia normocítica

Es la más difícil de realizar, dado que, además, las anemias que clásicamente cursan con micro o macrocitosis pueden cursar también con un VCM normal, especialmente en sus estadios iniciales o cuando existe una asociación entre ellas. El recuento reticulocitario y el frotis, de nuevo, son la pieza angular para iniciar su estudio. La ferritina suele necesitarse frecuentemente, así como la investigación de patología de otros órganos. En el caso de que sea hipo-arregenerativa, se deben descartar fundamentalmente los procesos que cursan con fallo medular y los trastornos crónicos, mientras que en las regenerativas es necesario descartar la hemorragia aguda, el secuestro o la hemólisis (**fig. 8**).

TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS

El tratamiento será diferente según el tipo de anemia y va a depender de la causa que lo produce. En el caso de los déficits nutricionales será la administración del hematínico deficitario, y en el de procesos crónicos, el tratamiento de la enfermedad de base.

La transfusión sanguínea es un tratamiento que va a estar indicado en caso de hemorragia aguda que afecte al estado hemodinámico del paciente, o en aquellas anemias refractarias al tratamiento con hematínicos. El paciente con anemia crónica asintomática nunca debe

ser transfundido, por lo que el uso de la transfusión queda relegado, y siempre como concentrado de hematíes, a pacientes sintomáticos, con anemia progresiva y en los que los beneficios esperados justifiquen los riesgos de toda transfusión de sangre o hemoderivados.

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

En algunos tipos de anemia va a estar indicado el uso de EPO recombinante, como en la anemia de la insuficiencia renal y en algunos síndromes mielodisplásicos.

3

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO Y OTRAS ANEMIAS MICROCÍTICAS

M. T. Hernández García, J. M. Raya Sánchez, J. M. Moraleda Jiménez

Ferropenia y anemia ferropénica. Anemia de las enfermedades crónicas. Anemias sideroblásticas. Porfirias

FERROPENIA Y ANEMIA FERROPÉNICA

El hierro es un micronutriente esencial para el organismo humano, con habilidad para intercambiar electrones. Interviene en el transporte de oxígeno, en la respiración celular, en la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y en la proliferación celular. Dada su gran capacidad para formar radicales libres, que son tóxicos, el hierro debe estar siempre unido a proteínas. El déficit de hierro genera el agotamiento de sus reservas y una falta de disponibilidad para los eritroblastos que, en caso de persistir, ocasiona la anemia ferropénica. La importancia de esta condición radica en que el déficit de hierro altera el desarrollo cognitivo durante la infancia, disminuye la actividad física e intelectual del adulto y su productividad, y aumenta la morbilidad asociada al embarazo. Ello es debido a que el hierro es necesario no solo para la eritropoyesis sino también para el correcto funcionamiento de los músculos, del corazón, del sistema nervioso central y de otros órganos y

tejidos. Aunque la baja ingesta de hierro no es la única causa de ferropenia, fomentar su incremento en la dieta ha demostrado ser efectivo como método de prevención, especialmente en países en vías de desarrollo.

La ferropenia se entiende como un desequilibrio en el metabolismo del hierro, de cualquier etiología, que conduce a un déficit del mismo con la alteración consiguiente de todos los sistemas metabólicos en los que interviene. Para facilitar su comprensión, a continuación se exponen los aspectos más relevantes del balance fisiológico del hierro.

Metabolismo del hierro

Un varón de unos 70 kg de peso tiene 3-4 g de hierro corporal total, una mujer de unos 60 kg tiene alrededor de 2,3 g. La gran mayoría de este hierro está dentro de las células y su distribución, representada en la **figura 1**, es como sigue:

- *El hierro de la hemoglobina:* el 65% del hierro en el organismo está en el grupo hemo de la hemoglobina (im-

plicada en el transporte de oxígeno), mientras que un 4-6% se haya en la mioglobina (implicada en el almacenamiento de oxígeno) y en otras enzimas tisulares (citocromos, catalasas), fundamentales en la activación del oxígeno en las oxidaciones biológicas.

- *El hierro de los depósitos o de reserva:* supone el 25-30% restante. Se encuentra almacenado en forma de ferritina y hemosiderina en los macrófagos del bazo, del hígado y de la médula ósea, y en las células parenquimatosas hepáticas. En el varón, el hierro almacenado es de 1 g, mientras que en la mujer oscila desde 0 hasta 500 mg.

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

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

El hierro existe en cantidades mínimas en el plasma y en los líquidos extracelulares, unido a la transferrina, una betaglobulina sintetizada principalmente en el hígado que tiene la misión de transportar hierro, mantenerlo hidrosoluble y liberarlo en los tejidos. Una molé-

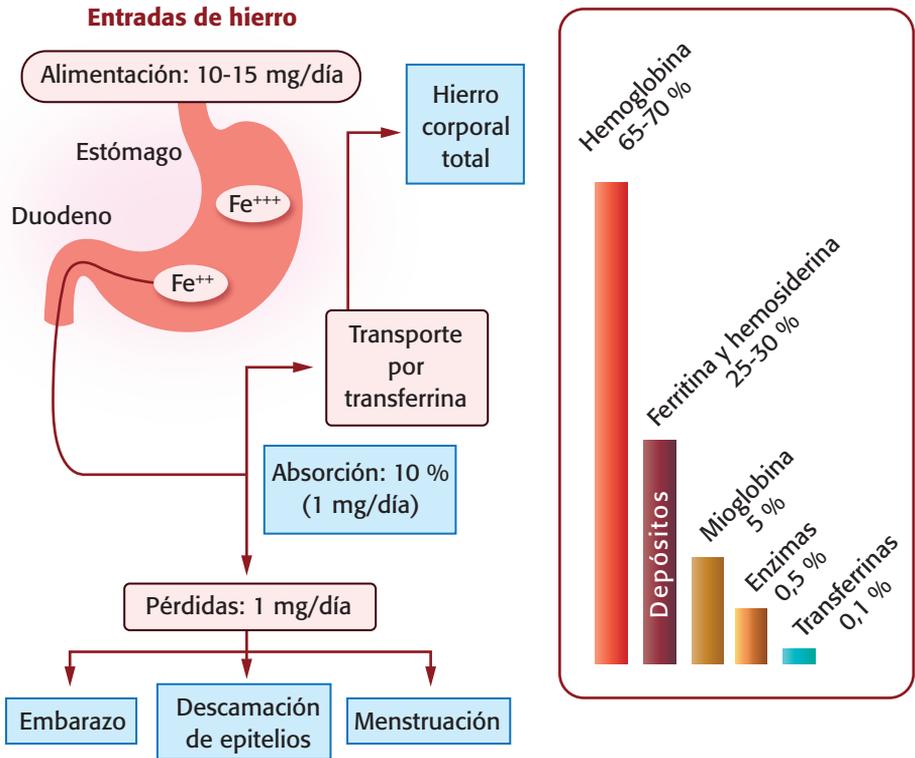
cula de transferrina liga firmemente dos moléculas de hierro (Fe^{+++}), y lo transporta desde las células de la mucosa intestinal, bien hasta los eritroblastos de la médula ósea, que tienen grandes cantidades de receptores de la transferrina, para su incorporación al hemo, o bien a los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico (SMF), donde queda depositado para su posterior utilización (véase *fig. 5 capítulo 1*).

Los niveles de transferrina en el plasma oscilan entre 170 y 290 mg/dl, pero habitualmente se determina su capacidad para fijar o transportar hierro, también denominada *capacidad total de fijación del hierro* (CTFH).

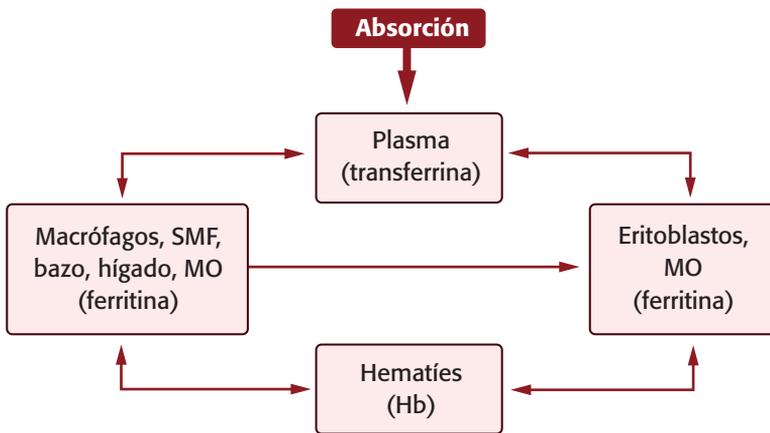
Cuando comparamos la CTFH (cuyo valor normal es 250-370 μ g/dl) con la concentración sérica de hierro (valor normal 40-150 μ g/dl), obtenemos una estimación del porcentaje de transferrina que está saturada: es el *índice de saturación de la transferrina* (IST), cuyo valor normal oscila entre el 20% y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

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

Las pérdidas diarias de hierro por descamación de células desde el intestino, el tracto urinario y la piel son aproximadamente de 1 mg en el varón y de 1,5-2 mg en la mujer (teniendo en cuenta las pérdidas menstruales). Solamente se pierden cantidades significativas de hierro cuando hay hemorragias, y es fá-



► **Figura 1.** Metabolismo del hierro.



► **Figura 2.** Circuito cerrado del hierro una vez que se absorbe en los diferentes compartimentos.

Hb: hemoglobina; MO: médula ósea; SMF: sistema mononuclear fagocítico.

cil estimarlas si tenemos en cuenta que 2 ml de sangre contienen 1 mg de hierro.

La dieta normal contiene hierro en cantidad superior al necesario, aproximadamente 7 mg de hierro por cada 1.000 calorías, del que se absorben entre el 5% y el 10%.

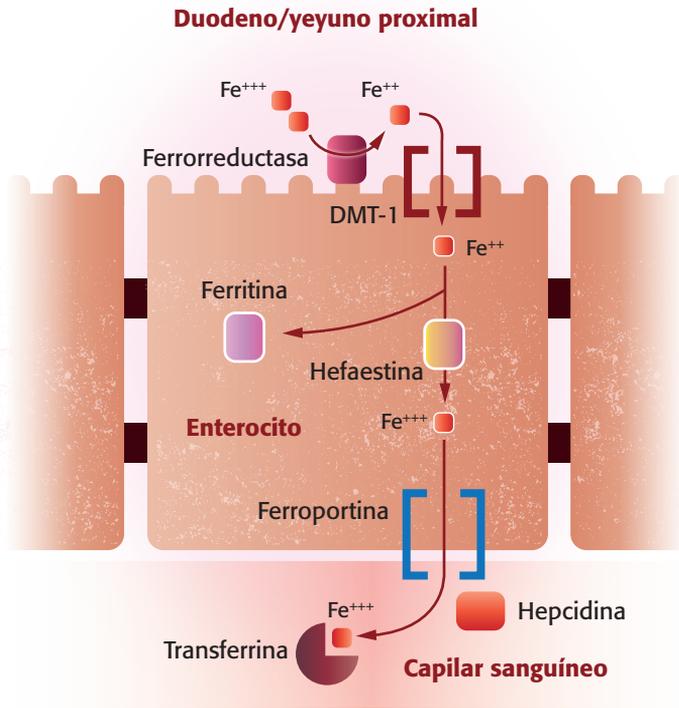
La absorción del hierro se realiza en la mucosa del duodeno y yeyuno proximal, pero para ello necesita estar en forma reducida (Fe^{++}). Dado que la mayoría del hierro no hemínico o inorgánico de la dieta está en forma férrica (Fe^{+++}), en las vellosidades en cepillo del enterocito existe una enzima llamada *ferroreductasa*, que lo transforma a su forma ferrosa y solo así puede penetrar en el citoplasma de la célula a través de una proteína transportadora llamada DMT-1 (*divalent metal transporter 1*, encargada también del transporte de otros metales como el cobre y el zinc). Para esta maniobra se necesitan protones, que aporta el ácido del estómago. Es por ello que los antiácidos interfieren en la absorción del hierro. Por igual motivo, diferentes sustancias (oxidantes o reductoras) pueden modificar la absorción del hierro no hemínico. Los ácidos orgánicos (vitamina C, ácido cítrico, láctico) y los azúcares (sorbitol, fructosa) son potenciadores de la absorción del hierro no hemo, mientras que los antiácidos, polifenoles (té, café) y fitatos (cereales y fibras) tienen efectos inhibitorios en la absorción del hierro.

Una vez en el interior del enterocito, el Fe^{++} puede seguir dos destinos: 1) unirse a la ferritina y ser eliminado en la descamación fisiológica en la luz intestinal, o 2) pasar a la circulación sanguínea para ser utilizado por los eritroblastos. El Fe^{++} que no se une a la ferritina es oxidado a Fe^{+++} por la hefastina, una ferrooxidasa de la membrana basolateral. El Fe^{+++} es transportado desde el enterocito al capilar sanguíneo a través de la ferroportina, una proteína transportado-

ra situada en la membrana basolateral, cuya función está regulada por la hepcidina, una hormona peptídica sintetizada en el hígado. La hepcidina tiene un papel central en la homeostasis del hierro en el organismo. Una vez que el Fe^{+++} atraviesa la membrana del enterocito, se incorpora a la transferrina, que es su proteína transportadora en el plasma. El complejo transferrina- Fe^{+++} llega a la red capilar, desde donde se distribuye a los eritroblastos y macrófagos de la médula ósea para ser usado en la eritropoyesis (**fig. 3**).

Los precursores eritroides y otras células con alta necesidad de hierro tienen un elevado número de receptores para la transferrina en su superficie. Así, los eritroblastos pueden tener hasta 800.000 receptores de transferrina por célula, mientras que los eritrocitos maduros carecen de ellos. El receptor de la transferrina es una proteína de la membrana celular que puede identificarse mediante el anticuerpo monoclonal CD71 y que tiene una alta afinidad para la transferrina diférrica. Una vez que el ligando (Tf-Fe) se une al receptor, todo el complejo se invagina y forma un endosoma. La acidificación del endosoma permite el desacoplamiento del hierro, que queda libre para incorporarse a las mitocondrias en la síntesis del hemo. La transferrina sin hierro (apotransferrina) y el receptor quedan en la vesícula y son transportados de nuevo a la membrana, donde se libera la apotransferrina para ser reutilizada, y el receptor queda anclado en la superficie (*véase fig. 5, capítulo 1*). El receptor sérico de la transferrina es un fragmento proteolítico que contiene la porción extracelular de la molécula, y sus niveles están en proporción con la actividad eritropoyética.

Cuando los hematíes se hacen viejos, los macrófagos del bazo y del hígado los fagocitan y se encargan de reciclar el



► **Figura 3.** Absorción del hierro en la mucosa duodenal.

DMT-1: *divalent metal transporter 1*.

hierro de la hemoglobina. El hierro es transportado a través de la ferroportina situada en la membrana de los macrófagos al exterior de la célula, donde se une a la transferrina, y pasa a formar parte del grupo circulante para volver a ser utilizado.

Dado que las pérdidas de hierro son relativamente fijas, el organismo regula el contenido de hierro corporal modulando la cantidad que se absorbe a nivel de la mucosa intestinal. Este mecanismo (mucosa inteligente) es directamente dependiente de la hepcidina, una proteína de 25 aminoácidos producida en el hígado, que inactiva a la ferroportina de la membrana basal del enterocito, impidiendo el paso del hierro a la circulación y favoreciendo su eliminación con el

cambio de la mucosa intestinal. La hepcidina regula también la liberación del hierro almacenado en los macrófagos, que también utilizan la ferroportina para transportar el hierro fuera del citoplasma. Por último, la hepcidina disminuye la expresión de DMT-1 en los enterocitos, reduciendo la absorción de hierro intestinal. La síntesis de hepcidina se incrementa en la sobrecarga de hierro y en los procesos inflamatorios e infecciosos, mientras que desciende en los estados de deficiencia de hierro. Su expresión está mediada por diversas citocinas, entre las que destaca la interleucina (IL) 6. El nivel plasmático de hepcidina es directamente proporcional al de ferritina. Entre los factores que inhiben la síntesis de hepcidina se encuentran la hipoxia y

Capítulo 3

el aumento de eritropoyetina (EPO). Recientemente se ha descubierto una nueva hormona, la eritroferona, producida por los eritroblastos en la hemorragia aguda, que inhibe la hepcidina y, en consecuencia, aumenta la absorción del hierro y la liberación de este por los macrófagos. Además de la hepcidina, existen otros factores locales que influyen en la absorción, como el grado de solubilidad del hierro en la luz intestinal o la velocidad del tránsito.

En conjunto, la homeostasis del hierro es un complejo mecanismo en el que la hepcidina tiene un papel clave. Este mecanismo requiere un control meticuloso de la absorción intestinal del hierro, su utilización eficaz en la eritropoyesis, un reciclaje adecuado de los eritrocitos viejos o dañados y el depósito controlado del hierro en los macrófagos y hepatocitos (**figs. 1, 2 y 3**).

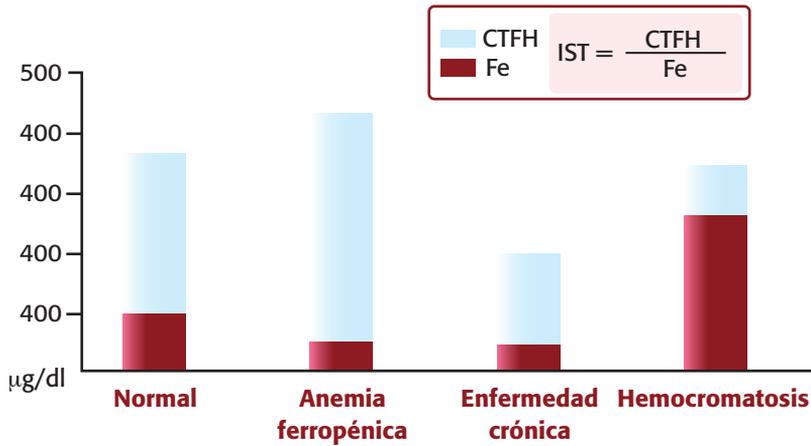
En la **tabla I** se resume el metabolismo del hierro.

En cuanto a la exploración del metabolismo del hierro, las técnicas de laboratorio más frecuentemente utilizadas para su estudio son las siguientes:

- *Sideremia, capacidad de fijación del hierro por la transferrina o capacidad total de fijación del hierro (CTFH) e índice de saturación de la transferrina (IST)* (**fig. 4**). La sideremia está influenciada por múltiples factores que conviene tener en cuenta en su valoración. Así, tiene variaciones fisiológicas a lo largo del día (aumenta por la mañana, disminuye por la noche), se incrementa durante el tratamiento con quimioterapia y se reduce cuando existen procesos inflamatorios o neoplásicos. En todas estas circunstancias, el descenso del hierro puede simular una ferropenia inexistente y su valor aislado es escaso.
- *Ferritina sérica*. La concentración de ferritina sérica se correlaciona adecuadamente con los depósitos de hierro, por lo que es el mejor método indirecto para su valoración. Tiene una alta sensibilidad y también tiene una buena correlación con el IST. Sin embargo, dado que es un reactante de fase aguda, sus niveles pueden elevarse sin ferropenia en estados inflamatorios, infecciosos o neoplásicos.

Tabla I. Metabolismo del hierro

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



► **Figura 4.** Sideremia. Capacidad total de fijación del hierro (CTFH) e índice de saturación de la transferrina (IST) en diferentes situaciones.

Fe: hierro.

- *Receptor soluble de la transferrina (RST)*. Es un buen marcador de la actividad eritropoyética y mejora cuando se utiliza el índice RST/logaritmo de la ferritina. Ambos aumentan en el déficit de hierro.
- *Depósitos de hierro en la médula ósea*. El aspirado de la médula ósea con tinción de Perls, que colorea de azul los gránulos de hemosiderina, permite evaluar directamente los depósitos de hierro en el SMF y el porcentaje de sideroblastos (cuyo valor normal es 30-50%). Actualmente se realiza de manera excepcional en la evaluación de este tipo de anemias.

Conviene recordar que para que las determinaciones del metabolismo del hierro sean fiables, el paciente debe no tomar hierro oral la semana previa o entre 4-6 semanas si ha recibido hierro parenteral.

Concepto y frecuencia

La anemia ferropénica es aquella debida a una eritropoyesis deficiente por

falta o disminución del hierro medular. Cursa con hiposideremia, IST descendido y ferritina baja. Es el resultado final del balance negativo de hierro persistente, que tiene dos etapas previas con depleción de los depósitos de hierro y eritropoyesis deficiente en hierro, que pueden identificarse en el laboratorio (**tabla II**).

La anemia ferropénica sigue siendo la causa de consulta hematológica más frecuente y el tipo de anemia más común en todo el mundo. Afecta a una de cada 8 personas, y es habitual que el diagnóstico y el tratamiento los lleven a cabo los médicos de familia, de ahí la importancia de su conocimiento. Se estima que existen en torno a 2.000 millones de personas con alguna forma de déficit de hierro y de ellos 1.000 millones tiene anemia ferropénica, aunque existen grandes diferencias entre las regiones pobres y ricas del mundo. En los países en desarrollo afecta al 2-28% de la población. En España, la prevalencia de ferropenia es del 5,6%, siendo más frecuente en mujeres menores de 50 años (14,8%). La prevalencia de ane-

Tabla II. Estados de deficiencia de hierro

	Normal	Reducción de depósito de Fe	Eritropoyesis deficiente en Fe	Anemia ferropénica
Hemoglobina	Normal	Normal	Normal-baja	Baja
VCM	Normal	Normal	Normal-bajo	Disminuido
Fe sérico (µg/dl)	40-150	60-115	< 60	< 40
CTFH (µg/dl)	250-370	360	390	410
IST (%)	25-40	15-35	< 15	< 10
Ferritina (ng/ml)	20-400	< 20	12	< 12
Protoporfirina libre eritrocitaria (µl/dl)	< 75	30	100	200
Depósito medular de Fe	+++	+++	0	0
% sideroblastos	30-50	30	< 10	< 10
ADE	11-15	Aumentado	Aumentado	Aumentado

ADE: amplitud de la distribución eritrocitaria; CTFH: capacidad total de fijación del hierro; Fe: hierro; IST: índice de saturación de la transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

mia ferropénica en lactantes y preescolares oscila entre el 4,3% y el 5,7%; en escolares es del 0,6-0,7%; en varones adultos y mujeres no menstruantes es inferior al 0,4%, y en adolescentes y mujeres menstruantes llega al 2,9%.

Etiología

Por pérdida excesiva

La causa más frecuente de anemia ferropénica en el adulto en nuestro medio es la pérdida crónica de pequeñas cantidades de sangre (**tabla III**).

En la mujer fértil tiene especial importancia el sangrado ginecológico. La hipermenorrea y las metrorragias son la causa más importante de anemia ferropénica en este grupo de población. El uso de anticonceptivos hormonales

produce una disminución de estas pérdidas y, por consiguiente, este grupo de mujeres tiene menos déficit de hierro que las mujeres que no usan métodos contraceptivos. En la consulta hematológica la inmensa mayoría de las anemias ferropénicas en mujeres es debida a hipermenorrea.

En varones y mujeres no menstruantes las hemorragias digestivas son la etiología más frecuente. Algunas causas comunes son: esofagitis por reflujo, úlcera péptica, neoplasias, parásitos intestinales (causa frecuente en países subdesarrollados), pequeñas erosiones de la mucosa por el uso habitual de antiinflamatorios, hemorroides, pólipos, divertículos, malformaciones y tumoraciones vasculares.

Otras causas más raras de pérdidas sanguíneas son:

Tabla III. Etiología de la anemia ferropénica

Grupos de riesgo	Causa/comentarios	Estudios
Mujeres en edad fértil	Pérdidas ginecológicas, menometrorragias, embarazo, lactancia	Examen ginecológico, cuantificación de ferritina regularmente
Hombres adultos y mujeres posmenopáusicas	Pérdidas hemorrágicas de origen digestivo benignas o malignas ^{1,2} Causa más frecuente de ferropenia después de las pérdidas de origen ginecológico	Endoscopia digestiva bidireccional, sangre oculta en heces, cápsula endoscópica Ocasionalmente laparotomía exploradora asistida con endoscopia
Bebés prematuros o de madre ferropénica	Repleción insuficiente de Fe en etapa fetal	Suplementos de Fe
Adolescentes	Aumento de las necesidades Menstruación, dietas adelgazamiento	Cuantificación de ferritina Suplementos de Fe
Edad > 50 años	Pérdidas hemorrágicas de origen urológico Hematuria	Examen urológico completo Estudio de HPN
Mayor incidencia en hombres	Pérdidas hemorrágicas de origen pulmonar	Examen del aparato respiratorio
Cualquier grupo	Malabsorción de diversa etiología Malnutrición: vegetarianos, veganos	Descartar gastritis atrófica, enfermedad celiaca, <i>Helicobacter pylori</i> , etc. Resecciones gástricas o de intestino delgado
Cualquier grupo	Pérdidas: - Destrucción, hemólisis - Donación sanguínea continuada	Prótesis valvulares HPN Estudios de hemólisis Cuantificación de ferritina
Cualquier grupo	Ferropenia de causa desconocida	Todos los estudios negativos

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

Fe: hierro; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

Capítulo 3

- Pérdidas yatrógenas por análisis sanguíneos repetidos durante la hospitalización. Se ha demostrado que la media de extracciones sanguíneas puede llegar a 200 ml en los pacientes ingresados en plantas ordinarias y casi 1.000 ml en los ingresados en unidades de cuidados intensivos con cateterización arterial.
- Donaciones repetidas de sangre sin aporte adecuado de hierro.
- Anemia ferropénica de algunos corredores de fondo debida a pequeñas pérdidas digestivas y hematuria.
- Hemorragias en mucosas debidas a enfermedades congénitas como la telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler), o la hemosiderosis pulmonar idiopática, que cursa con anemia ferropénica, tos, hemoptisis e infiltrados intersticiales y alveolares.
- Ferropenia asociada a la hemoglobinuria paroxística nocturna por el aumento de las pérdidas de hemosiderina por la orina o disfunción de válvulas mecánicas.

Disminución del aporte en la dieta

Una alimentación insuficiente, y en especial la deficiente en hierro, es una causa habitual de anemia ferropénica en niños de 6 a 24 meses y la causa más frecuente en los países subdesarrollados. En estos países se añaden además otros factores, como la parasitación intestinal, que provoca pérdidas hemáticas, y en muchas ocasiones un déficit concomitante de folatos que añade un componente megaloblástico. En nuestro medio esta causa es infrecuente, y suele darse en clases sociales muy deprimidas o por dietas de adelgazamiento muy desequilibradas en adolescentes, en vegetarianos o en pacientes con trastornos de la conducta.

Aumento de las necesidades

Puede ser la única causa, o intervenir como factor coadyuvante en la génesis de la ferropenia. En los recién nacidos prematuros, recién nacidos de madres ferropénicas y en niños entre los 6 y 24 meses, existe una mayor necesidad de aporte férrico como consecuencia de la falta de depósitos y del aumento de necesidades por la tasa de crecimiento, y cuando esto coincide con un aporte insuficiente de hierro en la dieta se llega a producir anemia ferropénica. También en la adolescencia, con necesidades aumentadas por un crecimiento rápido, puede favorecer el desarrollo de anemia ferropénica la existencia de otros factores concomitantes como una alimentación inapropiada o el inicio de la menstruación. En el embarazo pasa hierro unidireccionalmente hacia el feto a pesar de que exista déficit en las reservas maternas; si existen embarazos repetidos que no han sido suplementados con hierro, se puede producir anemia ferropénica en la madre.

Disminución de la absorción

La segunda causa de ferropenia, tras las pérdidas menstruales, en pacientes de menos de 50 años suele ser la malabsorción debida a diversas patologías del aparato digestivo, como la gastritis crónica relacionada o no con el *Helicobacter pylori*, la gastritis atrófica o la enfermedad celiaca. La absorción inadecuada del hierro puede observarse en pacientes que han sufrido gastrectomía subtotal o total y, más recientemente, en los que se han sometido a cirugía bariátrica, ya que el tránsito intestinal suele estar acelerado y, según el tipo de intervención, puede quedar parte del duodeno excluido del tránsito alimenticio. También pueden producirse déficits de absorción

en la enfermedad inflamatoria intestinal y en otras enfermedades que cursen con ileítis y enteritis difusas.

Alteración en el transporte

Como causa muy rara de anemia ferropénica se incluye la atranferrinemia congénita, una enfermedad que se hereda con un patrón autosómico recesivo y que cursa con transferrina indetectable o muy disminuida y ausencia de hierro medular. También son muy infrecuentes las formas genéticas de anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA *iron-refractory-iron deficiency anemia*), un trastorno recesivo causado por mutaciones en el gen *TMPRSS6*, que codifica la proteasa hepática que inhibe la transcripción de la hepcidina.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las veces las manifestaciones clínicas siguen un curso insidioso, pudiéndose llegar en ocasiones a valores de hemoglobina muy bajos sin mucha sintomatología. Aparte de las manifestaciones comunes del síndrome anémico como el cansancio, la intolerancia al esfuerzo, la pérdida de fuerza y la palidez, existen ciertos signos y sínto-

mas que se atribuyen a la falta de hierro en el organismo:

- *En los lactantes y en los niños* la ferropenia determina retraso en el crecimiento, alteraciones del desarrollo psicomotor y menor rendimiento escolar, y fenómenos de pica (ingesta de hielo, tierra), todo ello reversible si la ferropenia se diagnostica y se trata precozmente.
- *Alteraciones tróficas de la piel y fauces:* piel seca y descamativa, fragilidad del cabello, alopecia y, en ocasiones, encanecimiento precoz. Es usual la fragilidad de uñas, que a veces se aplanan o incluso adquieren curvatura cóncava (coiloniquia) (**fig. 5**).
- *Mucosas:* queilitis angular (rágades), estomatitis y glositis, con lengua lisa, depapilada, roja y brillante, que ocasiona ardor y/o dolor. La presencia de anemia ferropénica, disfagia y la existencia de membranas esofágicas se denomina síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly. En niños no es rara la atrofia de la mucosa gástrica, así como la malabsorción y las melenas, que revierten tras el aporte de hierro. En las mujeres se pueden producir también trastornos del endometrio con oli-



► **Figura 5.** Uñas cóncavas en vidrio de reloj (coiloniquia) en un paciente con ferropenia.

Capítulo 3

goamenorrea o metrorragia, consideradas a veces como de origen ginecológico pero que se recuperan tras el aporte de hierro.

- **Alteraciones neurológicas:** incapacidad para concentrarse, labilidad emocional, cefaleas, trastornos del sueño, parestesias, ataxia y síndrome de piernas inquietas.

Datos de laboratorio

Los hallazgos en el laboratorio incluyen:

- **Hemograma:** anemia microcítica hipocrómica con:
 - Disminución de la hemoglobina (< 13 g/dl en el hombre y < 12 g/dl en la mujer) y del hematocrito (< 43 % y 35 % respectivamente).
 - Volumen corpuscular medio (VCM): < 80 fl.
 - Hemoglobina corpuscular media (HCM): < 27 pg.
 - Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): < 30 g/l.
 - Amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE): > 15 %.
 - Leucopenia discreta, en un pequeño porcentaje de pacientes.

- Trombocitosis discreta, en pacientes con hemorragia activa o trombopenia en anemias muy graves.

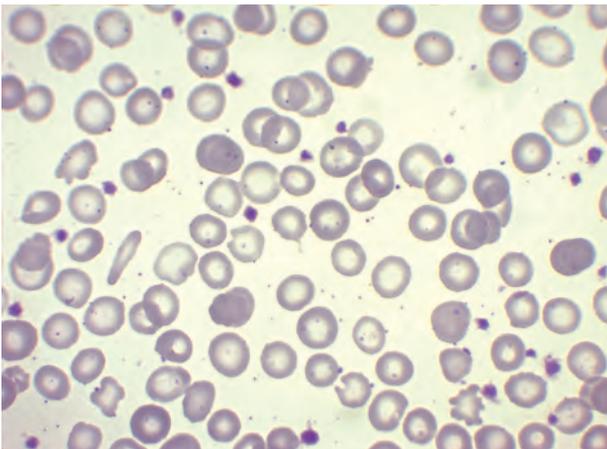
- **Frotis de sangre periférica (fig. 6):** anisocitosis, microcitosis, hipocromía, dianocitosis, poiquilocitosis (con hematíes en forma de puro y dacriocitos).

- **Recuento de reticulocitos:** es bajo en relación a la gravedad de la anemia, produciéndose la crisis reticulocitaria en cuanto se inicia el tratamiento con hierro. El descenso de la concentración de hemoglobina reticulocitaria (CHR) es un indicador precoz y sensible de ferropenia.

- **Metabolismo del hierro (fig. 4):**

- Ferritina sérica disminuida (< 12 ng/ml).
- Hierro sérico: disminuido.
- CTFH: aumentada.
- IST: bajo.
- RST: elevado.
- Cociente RST/logaritmo de la ferritina: elevado (> 2).

- **Médula ósea:** cuando se realiza el estudio, excepcionalmente, se puede observar una ausencia de hierro en los macrófagos y una disminución de los sideroblastos (< 10%). También existe hiperplasia de la se-



► **Figura 6.** Anemia ferropénica. Frotis de sangre periférica con anisopoikilocitosis e hipocromía.

rie roja con deficiente hemoglobiniación.

- *Otros estudios:* la protoporfirina eritrocitaria libre y la zinc-protoporfirina aumentan de forma precoz y se usan habitualmente como prueba de detección para grandes masas de población. La hemoglobina glucosilada puede aumentar en la anemia ferropénica y, por consiguiente, inducir a error en el seguimiento de los pacientes diabéticos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los hallazgos de la historia clínica y los datos de laboratorio expuestos en el apartado anterior. Una vez que se ha confirmado la naturaleza ferropénica de la anemia, es fundamental realizar un diagnóstico etiológico, teniendo presente que la causa más habitual es la pérdida crónica de sangre (**tabla III**).

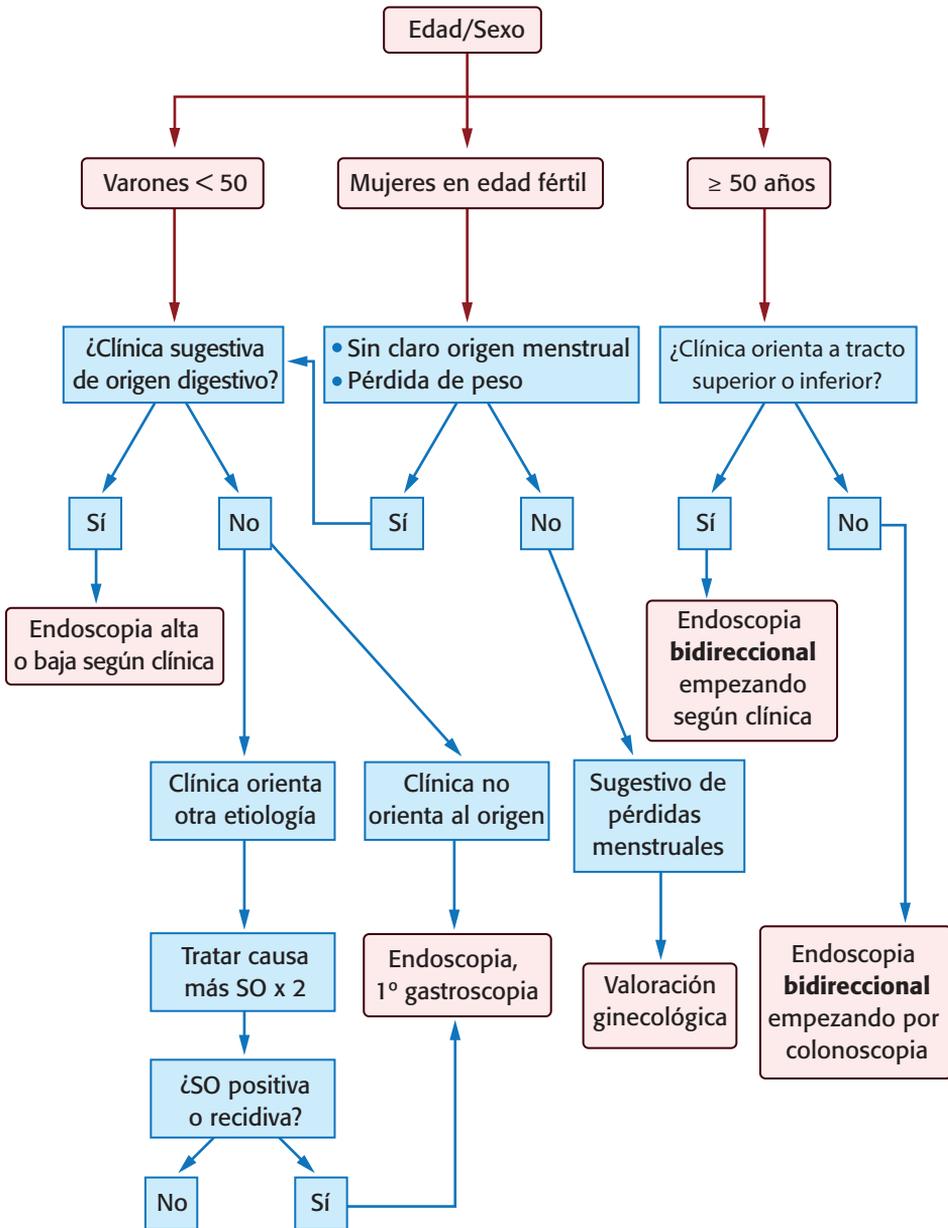
En la **figura 7** se expone un algoritmo de diagnóstico etiológico práctico. La historia clínica nos orientará sobre el escalonamiento de las exploraciones que se han de realizar. El punto de corte de la edad lo hemos fijado en 50 años, porque la mayoría de los estudios así lo establecen.

El estudio del tubo digestivo, salvo contraindicaciones, se hará mediante fibrogastroscofia y/o fibrocolonoscopia. La fibrogastroscofia debe incluir la biopsia gástrica, la detección de *H. pylori* y la biopsia de la segunda porción del duodeno (para el cribado de la enfermedad celíaca). Para el intestino delgado se utilizará la cápsula endoscópica o el enteroscopia, complementado en ocasiones con una TC de abdomen. Las determinaciones de sangre oculta en heces no están validadas en la anemia ferropénica, y debe tenerse en cuenta que el método inmunológico solo sirve para el estudio del tracto digestivo inferior; el método

del guayaco puede detectar sangrado de origen digestivo superior e inferior, pero tiene numerosos falsos negativos en el tracto superior, y el método basado en la hemoporfirina (HemoQuant), que detecta sangrado de origen inferior y superior, no está generalizado.

Así, dependiendo del tipo de paciente, las actuaciones serán:

- *Varones menores de 50 años.* Si presentan historia de pérdidas digestivas se realizará una endoscopia alta o baja, según la sintomatología clínica, para encontrar y resolver la causa del sangrado. Si existe una historia clara de otra etiología (p. ej., ingesta inadecuada junto a aumento de necesidades), deben realizarse dos determinaciones de sangre oculta en heces, cribado serológico de la enfermedad celíaca y estudio no invasivo de infección por *H. pylori*. Si la historia no sugiere el origen, se realizaría primero una gastroscopia. Si la clínica orienta a pérdidas de origen digestivo, debe dirigirse el estudio endoscópico a la localización sospechosa. Una vez encontrada una causa convincente, no deben hacerse más estudios, salvo que haya una recidiva inexplicada de la anemia o la realización de una colonoscopia en casos con antecedentes familiares de cáncer de colon.
- *Mujeres en edad fértil.* Si las menstruaciones son abundantes y no hay datos para pensar en pérdidas de origen digestivo, se debe remitir a la paciente al ginecólogo. Si no hay pérdidas menstruales valorables y existen síntomas abdominales o edad superior a 50 años o pérdida de peso o sangre oculta en heces, se debe realizar además un estudio digestivo como si se tratase de un varón de su misma edad.



Si tras estudiar el aparato digestivo no se llega a descubrir el origen del sangrado, deben repetirse tanto la gastroscopia como lo colonoscopia, y si fuesen negativas, hay que estudiar el intestino delgado (cápsula y/o enteroscopia). Si la causa permaneciese oscura, deben valorarse causas poco frecuentes de la anemia ferropénica, descartar malabsorción del hierro e insistir sobre la posible ingestión de salicilatos o AINE.

► **Figura 7.** Algoritmo de diagnóstico etiológico de la anemia ferropénica.
 SO: sangre oculta.

- *Mayores de 50 años.* En este grupo siempre exploraremos el tubo digestivo, empezando por la colonoscopia (si la clínica no orienta al origen), seguido siempre de la gastroscopia, a pesar de que se encuentren lesiones benignas en el colon (la frecuencia de lesiones significativas en ambos tramos digestivos varía entre el 1% y el 23%, aumentando con la edad). El estudio bidireccional en el mismo día es una opción. Las diferencias con el grupo de menores de 50 años son dos: 1) que se empieza con la colonoscopia, y 2) que aunque detectemos una lesión benigna en uno de los tramos, se ha de realizar un estudio bidireccional (colonoscopia y gastroscopia).

En cualquiera de estos supuestos, si no se encuentra la causa y/o no hay una respuesta adecuada al tratamiento, debe añadirse el cribado de enfermedad celíaca y de infección por *H. pylori*. Si con los estudios citados, repetidos, no se llega a descubrir el origen de la hemorragia, debe explorarse el intestino delgado, preferiblemente con la videocápsula endoscópica. Si la causa de la anemia permaneciese oscura deben valorarse causas poco frecuentes de la anemia ferropénica, insistiendo en la posible ingestión de antiinflamatorios no esteroideos o de salicilatos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica se establece con otras anemias microcíticas y se resume en la **tabla IV**. Las entidades más frecuentes son la anemia de la enfermedad crónica y el rasgo talasémico.

- *Anemia de la enfermedad crónica:* superponible morfológicamente a la anemia ferropénica en muchos ca-

sos. La ferritina sérica está elevada en esta enfermedad y el VCM puede ser normal. La determinación de PCR suele estar elevada.

- *Rasgo talasémico:* morfológicamente comparte con la anemia ferropénica muchos datos, pero la diancitosis, el punteado basófilo y la policromasia son más frecuentes en la talasemia. Un rasgo distintivo de las talasemias es la asociación de una microcitosis importante a un número elevado de hematíes a pesar de existir una concentración de hemoglobina baja. En contraste con la anemia ferropénica, el hierro y la ferritina séricos son normales o elevados. El ADE es normal en el rasgo talasémico (talasemia menor) pero aumenta en otras talasemias. La elevación de hemoglobina A₂ establece el diagnóstico. Cuando coexiste el déficit de hierro y el rasgo talasémico, la hemoglobina A₂ es normal y se precisa corregir el déficit de hierro para proceder después al diagnóstico de la talasemia.
- *Anemia sideroblástica:* el hierro y la ferritina están elevados. El estudio medular mostrará los típicos sideroblastos en anillo.

Tratamiento

En ningún caso está indicado iniciar un tratamiento con hierro por la mera sospecha de ferropenia basada en el microcitosis o el examen del frotis. Cuando la deficiencia de hierro está documentada y se ha determinado su etiología, el tratamiento de la causa que motivó la deficiencia de hierro es un objetivo prioritario.

Simultáneamente debe procederse al tratamiento sustitutivo con hierro, por un periodo de tiempo que asegure la normalización de la hemoglobina y la repleción de los depósitos.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas

Valores normales	Anemia ferropénica	Anemia de las enfermedades crónicas	Rasgo talasémico (α y β)	Anemia sideroblástica
VCM (80-95 fl) HCM (27-34 pg)	Disminuidos	Normales/bajos	Muy reducidos en relación a anemia	Bajos en congénitas Elevados en adquirida
Fe sérico (60-170 μ g/dl)	Disminuido	Disminuido	Normal/elevado	Elevado
CTFH (250-370 μ g/dl)	Elevada	Disminuida	Normal	Normal
IST (20-45 %)	Muy disminuido	Normal/diminuido	Elevado	Elevado
Ferritina sérica (20-200 mujeres / 40-300 hombres)	Disminuida <12 ng/ml	Normal/elevada > 100 ng/ml	Normal/elevada	Elevada > 500 ng/ml
RST/log ferritina	> 2	< 1	Desconocido	Desconocido
Depósitos medulares de Fe	Ausentes	Normales/elevados	Presentes	Elevados
Hierro en eritroblastos	Ausente	Disminuido	Presente	Sideroblastos en anillo
Electroforesis de Hb	Normal	Normal	\uparrow HbA ₂ en tipo β	Normal

CTFH: capacidad total de fijación del hierro; Fe: hierro; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; IST: índice de saturación de la transferrina; log: logaritmo; RST: receptor soluble de la transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

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

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

El hierro por vía oral es un tratamiento muy eficaz. Además es la terapéutica

más barata y de menor riesgo. Deben usarse preparaciones de hierro ferroso y evitar los complejos vitamínicos. Dado que la tolerancia es muy variable a los diferentes preparados, debe elegirse de manera individualizada el mejor tolerado para obviar en lo posible los efectos desfavorables que se presentan en forma de náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea y dolor epigástrico. Las sales ferrosas más utilizadas son el sulfato, el succinato y el gluconato ferroso. Si se utilizan preparados de hierro férrico no deben tomarse en ayunas. Recientemente

han aparecido nuevos preparados férricos liposomados (hierro pirofosfato liposomado) con mejor tolerancia y disponibilidad, que se absorben íntegramente a través de las células M intestinales por endocitosis, y que pueden ser una alternativa razonable, aunque son caros.

Deben administrarse en torno a 100 mg de hierro elemental al día. En el caso del sulfato Fe^{++} , un comprimido de 200 mg es equivalente a 60 mg de hierro elemental. La dosis total de hierro ha de administrarse en 3-4 tomas separadas, en ayunas para facilitar su absorción. Si existe intolerancia se puede administrar con los alimentos, aunque la absorción será menor. El tratamiento con antiácidos dificulta la absorción del hierro. La dosis en niños es de 50-100 mg de hierro elemental al día. Es preciso avisar al paciente de que el tratamiento con hierro colorea de negro las heces.

La respuesta óptima implica una elevación de los reticulocitos y de 1 g de hemoglobina por semana. El tratamiento debe proseguir hasta normalizar la concentración de hemoglobina y al menos otros 3 meses para rellenar los depósitos, que comprobaremos con la normalización de la ferritina.

En situaciones fisiológicas de balance negativo de hierro (embarazo, lactancia, donación de sangre en mujeres) es aconsejable el tratamiento profiláctico hasta recuperar los niveles normales de ferritina.

La administración endovenosa de hierro está indicada en los siguientes casos:

- Fallo del tratamiento oral:
 - Intolerancia demostrada al hierro oral.
 - Refractoriedad demostrada al tratamiento oral.
- Malabsorción por:
 - Gastrectomía, derivación duodenal.
 - Gastritis atrófica, enfermedad inflamatoria intestinal.

- Enfermedad celiaca.
- Infección por *H. pylori*.
- Refractoriedad demostrada al tratamiento oral.
- IRIDA: anemia refractaria a hierro genéticamente inducida.
- Necesidad de recuperación rápida:
 - Anemia ferropénica grave en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
 - Sangrado crónico que no se equilibra con hierro oral (como en pacientes con trastornos de la coagulación).
 - Testigos de Jehová.
 - Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Actualmente se dispone de varios preparados de hierro endovenoso seguros y eficaces como el hierro sacarosa, que está ampliando su uso e indicaciones. Se estudia una nueva generación de compuestos que permiten la administración de altas dosis en una sola dosis, como el ferumoxitol, el hierro carboximaltosa y el hierro isomaltósido. La dosis total de hierro parenteral que se ha de suministrar se puede calcular con la siguiente fórmula, que incluye un suplemento de 500 o 1.000 mg (en el varón se estima entre 800-900 mg) para restaurar las reservas:

$$\text{Hierro total [mg]} = \text{peso corporal [kg]} \times \times (15 \text{ Hb [g/dl]} - \text{Hb real [g/l]}) \times 2,4 + + 1.000 [500] \text{ mg}$$

Las reacciones adversas más frecuentes al hierro endovenoso son las alteraciones transitorias del gusto, hipotensión, fiebre con tiritona, reacciones en el punto de inyección y náuseas. Las reacciones anafilactoides son raras.

En personas en las que la gravedad de la anemia plantee riesgos vitales (is-

Capítulo 3

quemia miocárdica, daño cerebral o de otros órganos vitales) puede estar indicada la transfusión de hematíes, teniendo en cuenta que es la terapéutica más cara y de más alto riesgo para el paciente.

En las **figuras 8 y 9** se resume un algoritmo práctico de tratamiento según la gravedad de la anemia. En los casos no graves se inicia el tratamiento oral con hierro y al mes se realiza un control de hemograma y se analizan las pruebas solicitadas para averiguar la etiología. El objetivo es comprobar que la hemoglobina va subiendo e iniciar el tratamiento etiológico.

Si al cabo de 1 mes no hay respuesta terapéutica adecuada, debe pensarse en las siguientes causas: a) falta de adherencia al tratamiento; b) las pérdidas continúan e igualan o superan a los aportes; c) existe una malabsorción del hierro, o d) el diagnóstico de anemia ferropénica fue incorrecto o coexiste otro tipo de anemia. El cribado de la enfermedad celíaca y la infección por *H. pylori* es obligado cuando la respuesta es inadecuada. Hay casos excepcionales de mala respuesta, de la llamada anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA), una enfermedad autosómica recesiva en la que la hepcidina está elevada y que responde al hierro parenteral.

Tras comprobar que la respuesta es correcta se prescribe hierro durante 4-6 meses. Al menos 10 días después de finalizar el tratamiento (para no interferir con el estudio del hierro), se realizará otro control de hemograma y metabolismo del hierro. Si los depósitos están replecionados, la cifra de ferritina será superior a 50 ng/ml y el paciente puede ser dado de alta. Si la causa persistiese y no la podemos solucionar, buscaremos la dosis de hierro profiláctico necesario para mantener los depósitos de hierro de forma adecuada. En caso de haber utilizado hierro parenteral, el control del

hierro final debe realizarse transcurrido al menos 1 mes desde la última dosis.

En la **figura 9** se resume el algoritmo de actuación cuando la anemia es grave.

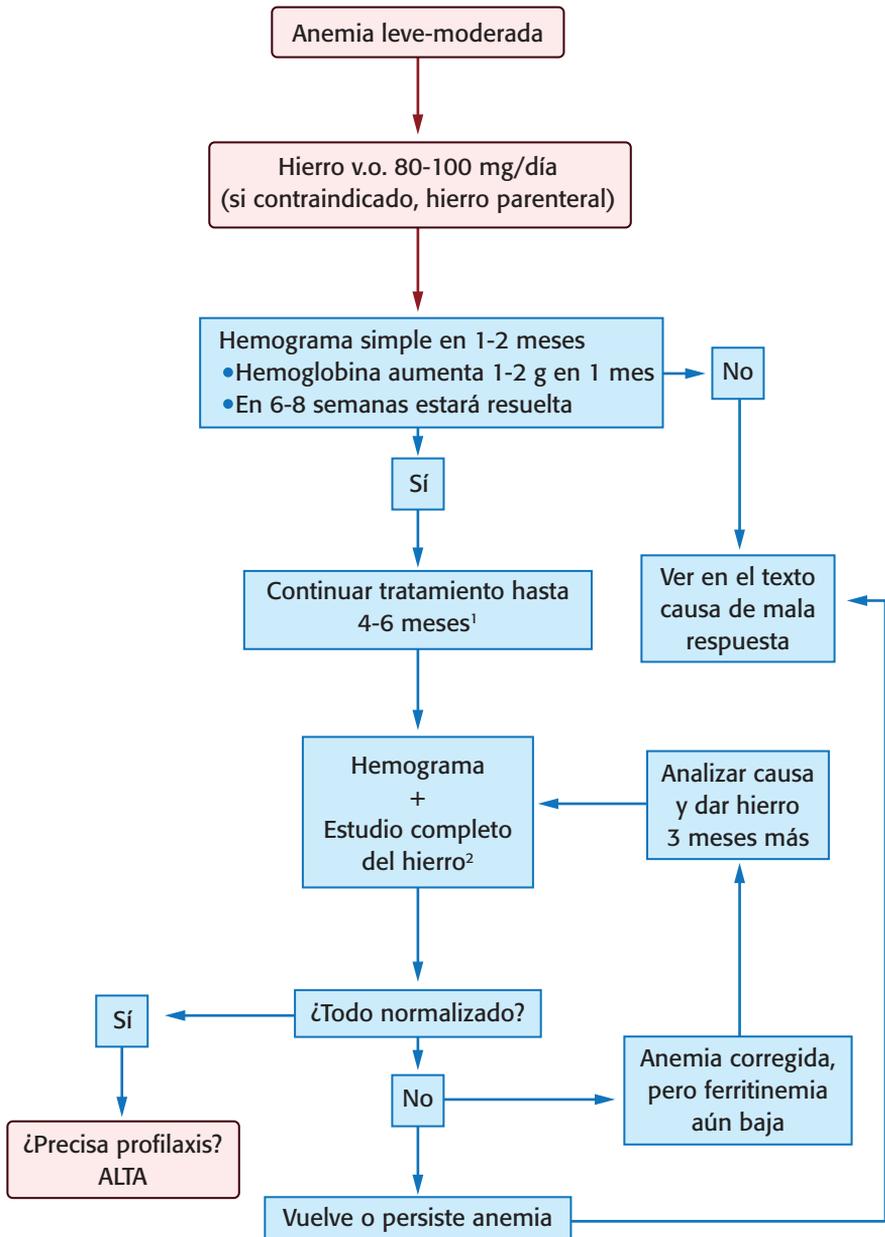
Profilaxis

Las indicaciones de la administración profiláctica del hierro son escasas. Las embarazadas con ferritinemia inferior a 70 ng/ml al inicio de la gestación deben recibir suplementos de hierro, aunque es habitual realizar profilaxis a todas las embarazadas sanas, independientemente de la ferritinemia. Los niños nacidos con bajo peso deben recibir un suplemento de 2 mg/kg. La administración de hierro a las mujeres donantes de sangre, sobre todo si son menstruales, es también recomendable. Los donantes de médula ósea o los individuos en los que se practican citaféresis muy repetidas o extracciones por autotransfusión y aquellos con anemia por insuficiencia renal tratados con eritropoyetina deben recibir suplementos de hierro hasta alcanzar cifras normales de ferritina. Después de la cirugía gástrica, incluida la bariátrica, especialmente cuando hay anastomosis de tipo Billroth II, debe suministrarse hierro, ya que se observa anemia ferropénica en el 60% de los casos.

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Concepto y etiología

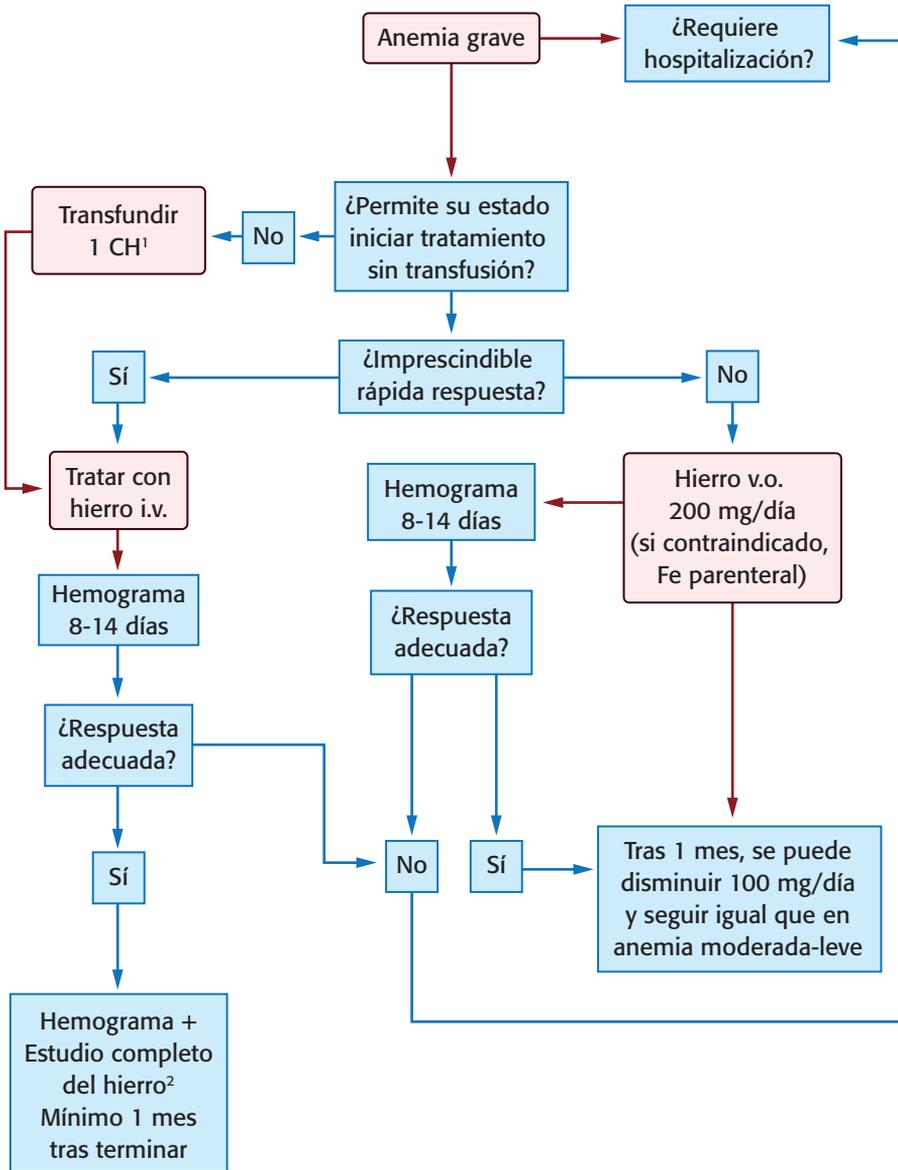
La anemia de las enfermedades crónicas (AEC), también conocida como anemia de la inflamación, generalmente es moderada y característicamente cursa con sideremia baja y ferritina alta. Es la anemia más frecuente después de la anemia ferropénica y la más habitual entre los pacientes hospitalizados, particularmente en ancianos.



¹ Si persiste la causa, como puede ser en casos de pérdidas menstruales, el tratamiento se seguirá hasta completar los 6 meses. Si se ha suprimido totalmente el sangrado, como en el caso de un varón intervenido de hemorroides sangrantes, puede llegar con 4 meses de tratamiento.

² Se debe suspender el hierro oral unos 10 días antes del análisis con el estudio completo del hierro. En casos de hierro endovenoso es necesario suspenderlo 1 mes antes.

► **Figura 8.** Algoritmo de tratamiento y revisiones de la anemia ferropénica leve-moderada. Hb: hemoglobina.



¹La transfusión solo en casos excepcionales, como en insuficiencia cardiaca o ángor, ya que con hierro i.v. la respuesta es muy rápida.

²Se debe suspender el hierro oral unos 10 días antes del análisis con el estudio completo del hierro. En casos de hierro endovenoso es necesario suspenderlo 1 mes antes.

► **Figura 9.** Algoritmo de tratamiento y revisiones de la anemia ferropénica grave.

CH: concentrado de hemáties.

Este tipo de anemia se observa en procesos inflamatorios crónicos no infecciosos, infecciones, neoplasias y situaciones de daño tisular. La etiología más frecuente es:

- *Enfermedades autoinmunes:* artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, tiroiditis, hepatitis, vasculitis, etc.
- *Infecciones:* osteomielitis, abscesos pulmonares, endocarditis, tuberculosis, etc.
- *Neoplasias:* carcinomas, linfomas, mielomas, sarcomas.
- *Otras:* insuficiencia renal, obesidad, envejecimiento.

Patogenia

El principal hecho patogénico de la AEC consiste en una eritropoyesis deficiente en hierro, producida por el bloqueo del tránsito del hierro desde los macrófagos a los eritroblastos. El hierro que es incapaz de incorporarse a los eritroblastos es almacenado en gran cantidad por el SMF. Además, hay una inhibición de la eritropoyesis y una discreta disminución de la vida media de los hematíes.

El episodio inicial (infección, tumor, disregulación inmune) provoca una activación de las células del SMF y de linfocitos T CD3+, que van a liberar una amplia gama de citocinas proinflamatorias. Los macrófagos activados liberan IL-6, IL-1, IL-10, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y lipocalina, mientras que los linfocitos T activados producirán interferón- γ .

La IL-6 tiene un papel clave al inducir la síntesis hepática de la hepcidina. La hepcidina se une a la ferroportina, molécula exportadora de hierro en los macrófagos, causando su internalización y degradación, lo que provoca el bloqueo del hierro en los macrófagos y disminu-

ye la liberación de hierro a los progenitores eritroides. En este proceso también interviene la IL-1 β y las lipoproteínas liberadas por las bacterias. Al desarrollo de la anemia contribuye también la disminución de la síntesis de eritropoyetina, la alteración en la diferenciación de los precursores eritroides y la disminución de la vida media de los eritrocitos maduros, mediadas por las citocinas proinflamatorias.

Clínica

Las manifestaciones clínicas de estos enfermos son las de la enfermedad subyacente, como síndrome constitucional, fiebre y otros síntomas específicos del trastorno de base, a los que se añade un síndrome anémico cuya gravedad está estrechamente relacionada con la actividad de la enfermedad de base. La única particularidad es una mayor afectación subjetiva del estado general de la que cabría esperar para el grado de anemia.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Es una anemia generalmente moderada, con cifras de hemoglobina en torno a 10 g/dl, siendo raras las cifras de hemoglobina inferiores a 8 g/dl, salvo que exista otra causa concomitante de anemia. Desde el punto de vista morfológico es una anemia normocítica normocrómica cuando es moderada y microcítica hipocrómica cuando es más grave. El índice de reticulocitos suele ser bajo en relación con el grado de anemia, aunque a veces es normal.

Los parámetros hematimétricos y del metabolismo del hierro son fundamentales para establecer el diagnóstico:

- Ferritina sérica aumentada (> 100 ng/ml).

Capítulo 3

- Hierro sérico: bajo.
- CTFH: normal o baja.
- IST: normal o bajo
- RST: normal o bajo.
- Cociente RST/logaritmo de la ferritina: bajo (< 1).

El estudio de la médula ósea con tinción de Perls objetivará hierro en los macrófagos aumentado y sideroblastos disminuidos.

En la **tabla IV** se exponen las claves del diagnóstico diferencial con otras anemias microcíticas, particularmente la anemia ferropénica.

El dato fundamental es que la ferritina se encuentra elevada. Como la ferritina es un reactante de fase aguda y aumenta de forma inespecífica en las enfermedades que causan la AEC, se ha sugerido un punto de corte de 100 ng/ml por encima del cual se hablaría de AEC, mientras que una ferritinemia entre 30 y 100 ng/ml sugiere una anemia mixta (AEC con ferropenia asociada), que no es infrecuente en la práctica clínica. El cociente RST/logaritmo de la ferritina puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial. Así, un índice inferior a 1 es indicativo de AEC, mientras que valores superiores a 2 son indicativos de ferropenia. La determinación de la PCR, que está elevada en la AEC, también puede ser de utilidad. En contraste, rara vez está justificado el aspirado medular, pero puede ser útil cuando no se tiene claro el diagnóstico con las pruebas anteriores. La determinación de hepcidina, que estaría elevada, no es aún de uso habitual en la clínica.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el tratamiento de la enfermedad subyacente (**tabla V**), aunque esto no siempre es posible. Está contraindicado el tratamiento

con hierro, porque puede agravar el atrapamiento de hierro en los depósitos. La excepción a esta regla es la coexistencia del proceso crónico con ferropenia (por sangrado u otros factores). En estos casos, antes de iniciar la ferrotterapia, es necesario confirmar el déficit de hierro (niveles de ferritina sérica entre 30 y 100 ng/ml). También deben investigarse deficiencias asociadas de otros factores como ácido fólico y vitamina B₁₂, y reponerlas en su caso.

La transfusión de concentrado de hematíes no está indicada, salvo en la anemia severa muy sintomática. En casos muy concretos de pacientes con anemia severa sintomática, que precisen transfusiones frecuentes y que tengan bajos niveles de eritropoyetina sérica puede indicarse el uso de rHuEPO (a dosis de 100-150 U/kg, por vía subcutánea o intravenosa, tres veces en semana) con el objetivo de evitar transfusiones y la sobrecarga correspondiente de hierro. El tratamiento con rHuEPO en estos pacientes debe ser en periodos cortos y monitorizando la eficacia con los niveles de hemoglobina, hasta un máximo de 12 g/dl.

El tratamiento con rHuEPO está indicado en los pacientes con insuficiencia renal crónica (**tabla VI**) y en la anemia del cáncer tratado con quimioterapia o que requiera transfusión. El tratamiento con rHuEPO suele ser eficaz en más del 80% de los pacientes, aunque no está exento de complicaciones como hipertensión arterial y mayor riesgo de trombosis, entre otros. La administración de rHuEPO debe ir acompañada de suplementos de hierro para ser eficaz.

Recientemente se están investigando nuevos tratamientos para la AEC como los anticuerpos contra la IL-6 o su receptor y los inhibidores de la hepcidina, o la recientemente descubierta eritroferrona.

Tabla V. Tratamiento de la anemia de las enfermedades crónicas

El tratamiento de elección es la corrección de la enfermedad subyacente

Corrección de déficits	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido fólico, vitamina B₁₂ y hierro
Transfusión de concentrados de hematíes	<ul style="list-style-type: none"> • Solo en pacientes sintomáticos con escasa reserva cardiopulmonar, en caso de cirugía mayor, complicaciones hemorrágicas y en protocolos de pretrasplante renal
Diálisis crónica y trasplante renal	<ul style="list-style-type: none"> • La diálisis aminora los síntomas de la anemia pero raramente la resuelve por completo. • Deben darse suplementos de hierro en los pacientes con deficiencia de hierro documentada en tratamiento con rHuEPO • Dosis de hierro i.v.: hierro sacarosa 100 mg × 8 diálisis sucesivas (dosis total 1 g), en todos los enfermos con ferritina < 300 ng/ml. Mantenimiento: cantidad de hierro necesaria para mantener la ferritina en límites normales • Dosis de hierro v.o.: en prediálisis o en diálisis peritoneal, sulfato ferroso 1 comp./12 h (200 mg de hierro elemento/día)
Tratamiento hormonal	<ul style="list-style-type: none"> • Los andrógenos están indicados en las IRC avanzadas de varones sin antecedentes de cáncer de próstata y niveles normales de antígeno prostático específico (PSA)
rHuEPO	<ul style="list-style-type: none"> • Véase texto y tabla VI

IRC: insuficiencia renal crónica; rHuEPO: eritropoyetina humana recombinante.

ANEMIAS SIDEROBLÁSTICAS

Las anemias sideroblásticas constituyen un grupo heterogéneo de anemias con diversa patogénesis y pronóstico, que tienen en común una característica citomorfológica: la presencia de sideroblastos en anillo en la médula ósea. Todas ellas comparten un defecto en la síntesis del grupo hemo (**fig. 10**), lo que provoca el acúmulo de hierro en forma de gránulos de ferritina en las mitocondrias perinucleares de los eritroblastos, y como consecuencia una eritropoyesis ineficaz. Los sideroblastos en anillo son fácilmente reconocibles en las tinciones de Perls para el hierro en la médula ósea, ya que aparecen los gránulos de ferritina

formando un anillo en torno al núcleo de los eritroblastos que abarca más de un tercio de su circunferencia (**fig. 11**).

Existen dos grandes grupos de anemias sideroblásticas, las congénitas y las adquiridas (**tabla VII**).

Anemias sideroblásticas congénitas

Distinguimos tres tipos de anemias sideroblásticas congénitas o hereditarias: ligadas al cromosoma X, autosómicas y debidas a mutaciones en el ADN mitocondrial.

La forma más frecuente de todas ellas, y que sirve de paradigma a todas las anemias sideroblásticas hereditarias, es una mutación que afecta al gen *ALA2*,

Tabla VI. Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante en la insuficiencia renal crónica

Indicaciones ¹	Pacientes con IRC en diálisis, y aquellos con anemia grave de origen renal sintomática aún no sometidos a diálisis
Pauta inicial	50-150 UI/kg/sem s.c. ² (2.000 UI/3 veces/sem): <ul style="list-style-type: none"> • Inicio del tratamiento: cuando Hb < 11 g/dl (prediálisis); cuando en posdiálisis se objetiva un aumento de 1-2 g/dl • Objetivos del tratamiento: niveles de Hb 10-12 g/dl o hematocrito 33-36%, con límite máximo en Hb 12 g/dl
Efectos adversos	Hipertensión (30%), reacciones cutáneas, síntomas gripales, migrañas, convulsiones (excepcional), eventos tromboembólicos y aumento de la creatinina y fósforo. Raramente aplasia de células rojas puras y estímulo tumoral
Resistencia a rHuEPO (30-50% casos)	Incapacidad de alcanzar Hb diana con dosis > 300 U/kg/sem (20.000 U/sem) o dosis de mantenimiento superior a dicha cifra (sí vía i.v. la dosis umbral será de 400 U/kg/sem) Causas de resistencia: déficit de hierro, pérdidas ocultas en heces, hiperparatiroidismo secundario, inflamación/infección/neoplasia, toxicidad por aluminio, otras

1. Aproximadamente el 90% de pacientes en hemodiálisis responden al tratamiento con EPO.
2. La vía s.c. es la de elección en pacientes no sometidos a hemodiálisis; se utilizará la vía i.v. en pacientes anticoagulados en hemodiálisis cuando la dosis que precisen requiera volumen de infusión > 1 ml y si precisan dosis altas por vía s.c.

Hb: hemoglobina; IRC: insuficiencia renal crónica; rHuEPO: eritropoyetina humana recombinante.

el cual sintetiza la enzima delta-aminolevulínico sintetasa, que cataliza la primera etapa de la síntesis de protoporfirina junto con su cofactor, la piridoxina o vitamina B₆, en los precursores eritroides (**fig. 10**). El gen *ALA2* se localiza en el cromosoma X y se han descrito más de 20 mutaciones distintas. Mucho más raras son las mutaciones en el ADN mitocondrial y otras alteraciones que tienen herencia autosómica.

El cuadro típico de la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X incluye las siguientes características:

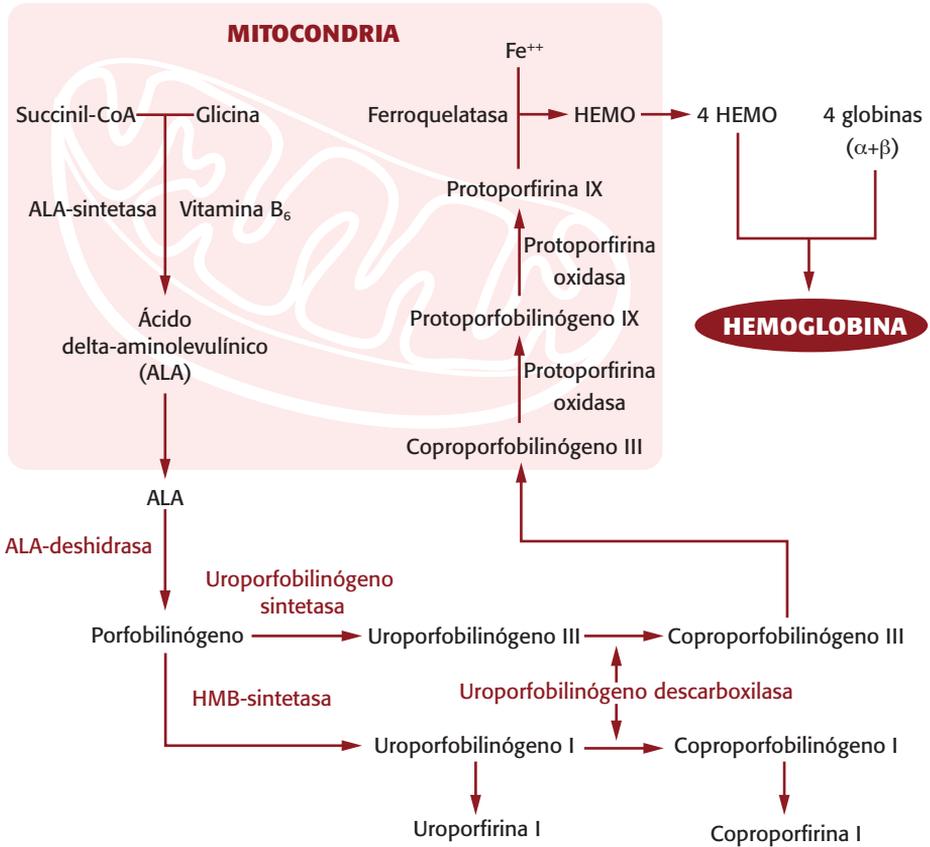
- En sangre periférica se observa una anemia microcítica hipocrómica, con un índice de reticulocitos bajo. En el frotis puede observarse una

doble población microcítica y normocítica, punteado basófilo y cuerpos de Pappenheimer.

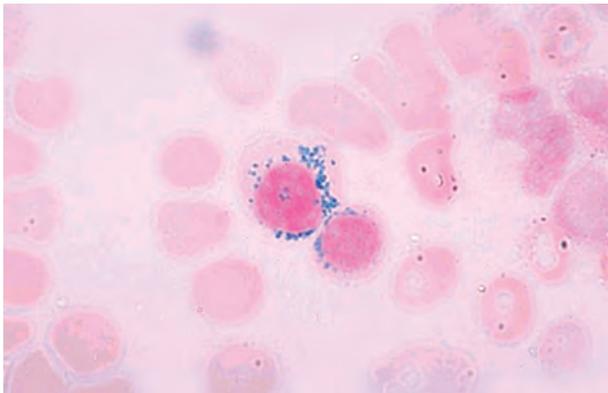
- Una sobrecarga férrica sistémica, con ferritina e IST elevados.
- En la médula ósea hay un aumento del hierro en macrófagos, sideroblastos en anillo, así como hiperplasia eritroide con una importante eritropoyesis ineficaz.

El 50% de los pacientes, que son aquellos en los que la mutación altera la asociación catalítica entre *ALA2* y piridoxal fosfato, responden parcialmente a dosis farmacológicas de vitamina B₆ (piridoxina, 50-200 mg/día por vía oral). Las dosis más altas pueden producir neuropatía periférica. Los pacientes que no

ERITROBLASTO



► **Figura 10.** Metabolismo del hemo. Las anemias sideroblásticas y las porfirias son causadas por alteraciones de las diferentes enzimas.
HBM: hidroximetilbilano.



► **Figura 11.** Sideroblastos en anillo. Tinción de Perl's.

Tabla VII. Clasificación etiológica de las anemias sideroblásticas

Anemias sideroblásticas congénitas

- De herencia ligada al cromosoma X:
 - Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (XLSA)
 - Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X con ataxia (XLSA/A)
- Por mutaciones del ADN mitocondrial:
 - Síndrome de Pearson
- De herencia autosómica:
 - Deficiencia de glutaredoxina 5
 - Anemia sideroblástica sensible a tiamina
 - Asociada a protoporfiria eritropoyética
 - Miopatía, acidosis láctica y anemia sideroblástica

Anemias sideroblásticas adquiridas

- Idiopáticas (clonales):
 - Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)
 - Citopenias refractarias con displasia multilinea y sideroblastos en anillo (CRDM)
 - Anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis marcada (ARSA-T)
- Secundarias:
 - Tóxicas: alcoholismo, intoxicación por plomo (saturnismo)
 - Asociadas a fármacos: antituberculosos (isoniacida, pirazinamida), antibióticos (cloranfenicol, lincomicina, ácido fusídico, linezolid), citotóxicos (melfalán, mostaza nitrogenada)
 - Déficit de cobre (nutricional, inducido por zinc, quelación de cobre)
 - Asociadas a otras hemopatías: síndromes mieloproliferativos, mieloma, linfoma
 - Asociadas a otras enfermedades: colagenosis, tumores sólidos

responden y requieren transfusiones de hematíes periódicas deben recibir también quelantes del hierro, para prevenir la hemocromatosis secundaria.

Anemias sideroblásticas adquiridas

Podemos dividir este grupo de anemias en dos subtipos:

- *Idiopáticas (o clonales)*: incluye sobre todo la denominada *anemia refractaria con sideroblastos en anillo*, la cual se explica dentro de los síndromes mielodisplásicos (véase capítulo 15). Pero también se pueden ver sideroblastos en anillo en las citopenias refractarias con displa-

sia multilinea (CRDM) y en la anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociada a trombocitosis (ARSA-T). Aunque es infrecuente, existen casos de transformación clonal a leucemia aguda mieloide.

- *Secundarias*: generalmente tras exposición a drogas o a tóxicos, o bien debida a déficit de cobre (**tabla VII**), y por tanto, habitualmente reversibles.

El hemograma suele mostrar una anemia moderada normocítica y normocrómica, o discretamente macrocítica (alcoholismo). El índice reticulocitario es bajo. En el frotis de sangre periférica vemos una doble población: una consti-

tuida por hematíes microcíticos e hipocrómicos y otra población macrocítica. La médula ósea muestra grados variables de hiperplasia eritroide con aumento de los depósitos de hierro y sideroblastos en anillo, aunque en menor grado que las anemias sideroblásticas congénitas y adquiridas idiopáticas.

El alcohol y su metabolito acetaldehído pueden inhibir diferentes pasos de la síntesis del grupo hemo y dar lugar a la aparición de sideroblastos en anillo, los cuales desaparecen en la médula ósea tras pocas semanas de abandonar el consumo. La anemia puede tardar un poco más en recuperarse, sobre todo si existe un déficit de ácido fólico asociado.

En el caso de la intoxicación por plomo (saturnismo) se produce un bloqueo enzimático adquirido a diferentes niveles (ALA-deshidrasa, protoporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa). Los niveles de plomo en sangre y orina son elevados, y en esta última se hallan cifras altas de ácido delta-aminolevulínico (ALA) y coproporfirina III. Clínicamente, puede presentarse con cólicos abdominales, simulando una apendicitis y/o neuropatía periférica. Es característico en estos pacientes el hallazgo de una línea hiperpigmentada en las encías (ribete de Burton); también aparece un importante punteado basófilo en el frotis (precipitados de ácido ribonucleico en los hematíes).

De especial interés resulta el déficit de cobre como causa de anemia sideroblástica. Acontece sobre todo en cuatro circunstancias: pacientes que han llevado alimentación enteral o parenteral por largo tiempo, tras gastrectomía, asociada a tratamiento con quelantes del cobre, o a ingesta (suplementación) excesiva de zinc, el cual interfiere con la absorción del cobre. El cobre es un componente fundamental de la citocromo oxidasa, es decir, del complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que su

deficiencia puede interferir con el manejo del hierro por parte de la mitocondria. Esta forma de anemia sideroblástica suele asociarse también a neutropenia, y en el aspirado medular se puede observar cierto grado de bloqueo madurativo en la serie mieloide, a la vez que vacuolización citoplasmática en precursores mieloides y eritroides.

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

PORFIRIAS

Además de los trastornos adquiridos del metabolismo del grupo hemo, existe un grupo de enfermedades hereditarias (en general con carácter autosómico dominante) causadas por un defecto congénito de alguna de las enzimas que intervienen en dicho metabolismo, denominadas *porfirias* (**fig. 10**). El bloqueo metabólico resultante determina la acumulación de las diferentes porfirinas, así como de sus precursores en las células y en el plasma, y su excreción por la orina, lo que sirve para establecer el diagnóstico. Además, dicho acúmulo condiciona en gran parte las características clínicas, con toxicidad neuropática si es de precursores y una especial sensibilidad cutánea a la luz si es de porfirinas.

En este apartado vamos a considerar como ejemplos solo los dos tipos de porfirias que afectan al sistema hematopoyético.

La porfiria eritropoyética congénita (PEC), también llamada enfermedad de Günther, es un trastorno autosómi-

co recesivo caracterizado por el déficit de uroporfobilinógeno III sintetasa (**fig. 10**). Ello provoca la acumulación de uroporfirina I y coproporfirina I en los eritroblastos y otros tejidos, como los dientes y los huesos, así como su eliminación urinaria. La luz estimula la liberación de histamina mediada por estas porfirinas y provoca los fenómenos de hipersensibilidad cutánea. Como consecuencia, estos pacientes presentan lesiones eritematosas al exponerse a la luz solar, que se transforman en vesículas, que se ulceran y pueden infectarse hasta llegar a la necrosis y la pérdida de tejido. Además, existe hirsutismo y puede cursar con una anemia hemolítica de intensidad moderada y esplenomegalia. La presencia de uroporfirina I da una fluorescencia roja al ser iluminada con luz ultravioleta, que puede observarse en los eritroblastos y en los hematíes. La fluorescencia también aparece en los dientes y en la orina al ser iluminados con luz ultravioleta. La orina tiene un color oscuro con luz natural y su estudio confirma el diagnóstico. El tratamiento

es preventivo y consiste fundamentalmente en impedir la exposición directa al sol, aunque parece que la administración de carbono activado puede disminuir el nivel de uroporfirina I.

La protoporfiria eritropoyética congénita (PPEC) es consecuencia de un defecto hereditario (autosómico dominante) de ferroquelatasa (**fig. 10**). En esta enfermedad se produce un aumento de protoporfirina IX, que se acumula en el hígado (también es llamada *protoporfiria eritrohepática*), en los eritroblastos, los hematíes y otros tejidos. Estos pacientes también presentan fotosensibilidad y desarrollan eritema, prurito e inflamación de la piel expuesta a la luz solar. A diferencia de la PEC, no existe fluorescencia de la orina y de los dientes con luz ultravioleta, y es rara la anemia hemolítica. Sin embargo, el trastorno hepático es grave y puede desarrollarse hepatitis, colestasis, cirrosis e incluso muerte por fallo hepático. Se utiliza el betacaroteno para disminuir la fotosensibilidad, y la colestiramina, que facilita la eliminación digestiva de la protoporfirina.

4

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

M. Blanquer Blanquer, M. Moya Arnao, J. M. Moraleda Jiménez

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

INTRODUCCIÓN

El término *anemia megaloblástica* define un grupo de anemias causadas por una síntesis defectuosa del ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear que determina una hematopoyesis megaloblástica caracterizada por: 1) aumento de tamaño de los precursores de las tres series, que afecta más al citoplasma; 2) asincronía madurativa nucleocitoplasmática: los núcleos tardan en madurar, manteniendo un aspecto primitivo (cromatina poco condensada), mientras que los citoplasmas maduran correctamente; 3) hematopoyesis ineficaz con hemólisis intramedular que determina la liberación de lactatodeshidrogenasa (LDH) y megaloblástica. Todo ello da lugar a:

- *Eritropoyesis*: megaloblastos en la médula ósea y anemia macrocítica en la sangre periférica, con volumen corpuscular medio (VCM) aumentado, macrocitos, ovalocitos y poiquilocitos.
- *Granulopoyesis*: precursores gigantes en la médula ósea. Leucopenia con elementos hipersegmentados en la sangre periférica.

- *Trombopoyesis*: megacariocitos gigantes con múltiples núcleos y granulación alterada en la médula ósea. Trombopenia con anisocitosis plaquetaria en la sangre periférica.

ETIOPATOGENIA

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

Deficiencia de vitamina B₁₂

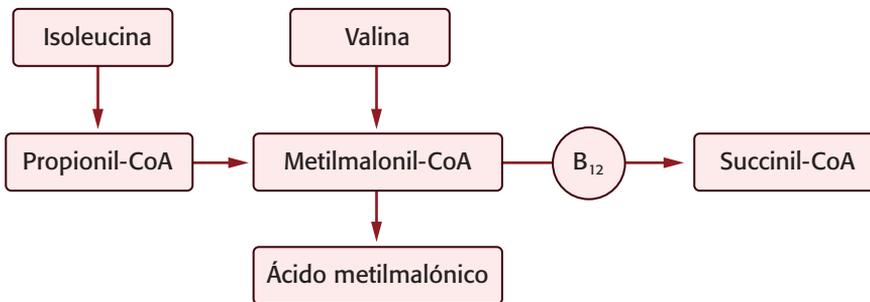
La vitamina B₁₂ tiene dos funciones enzimáticas importantes en el metabolismo del ser humano:

- Isomerización de la metilmalonil-CoA, actuando como cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa (**fig. 1**).

Tabla I. Etiología de las anemias megaloblásticas

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

5-FU: 5-fluorouracilo; 6-MP: 6-mercaptipurina; 6-TG: 6-tioguanina.



► **Figura 1.** Isomerización de la metilmalonil-CoA por la vitamina B₁₂.

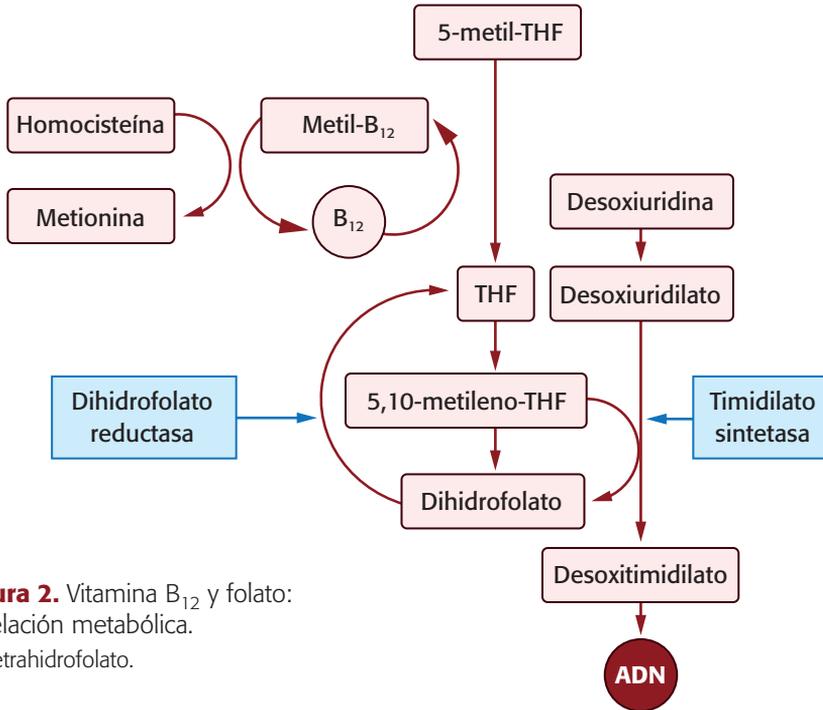
- Metilación de la homocisteína a metionina, actuando como cofactor de la metionina sintetasa (**fig. 2**).

En caso de deficiencia de vitamina B₁₂ (**tabla II**) se producen tres trastornos básicos:

- La falta de conversión a succinil-CoA produce una acumulación de metilmalonil-CoA y su conversión a ácido metilmalónico (**fig. 1**).
- Las células no sintetizan tetrahidrofolatos (THF), el folato se almacena en forma de 5-metil-THF y se produce una síntesis alterada de ADN (**fig. 2**). La etapa fundamental de la madu-

ración nuclear es la formación de timidilato, reacción catalizada por la enzima timidilato sintetasa, de la que es cofactor el ácido fólico en su forma activa 5,10-metileno-THF. La vitamina B₁₂ es, a su vez, un cofactor para la conversión de 5-metil-THF (forma circulante del ácido fólico), en otras formas de THF.

- Cuando hay una deficiencia prolongada de vitamina B₁₂ se producirá un defecto en la conversión de homocisteína a metionina (**fig. 2**). Este bloqueo provoca un aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína y un descenso en la 5-adenosil-metionina, un importan-



► **Figura 2.** Vitamina B₁₂ y folato: interrelación metabólica.
THF: tetrahidrofolato.

Tabla II. Causas de la deficiencia de vitamina B₁₂

Aporte insuficiente

- Vegetarianos estrictos
- Bebés con lactancias largas de madres con déficit de vitamina B₁₂

Malabsorción

Gástrica:

- Anemia perniciosa infantil de tipo I (déficit congénito de factor intrínseco)
- Anemia perniciosa adquirida (autoinmune, del adulto)
- Gastrectomía parcial o total

Intestinal:

- Anemia perniciosa infantil de tipo II (enfermedad de Imerslund-Gräsbeck)
- Síndrome de asa ciega (diverticulosis yeyunal, fístulas, cirugía)
- Esprúe tropical crónico
- Resecciones del íleon terminal o ileítis (enfermedad de Crohn)
- Parasitosis por botriocéfalo
- Insuficiencia pancreática
- Síndrome de Zollinger-Ellison

Utilización celular defectuosa. Alteraciones metabólicas

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

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

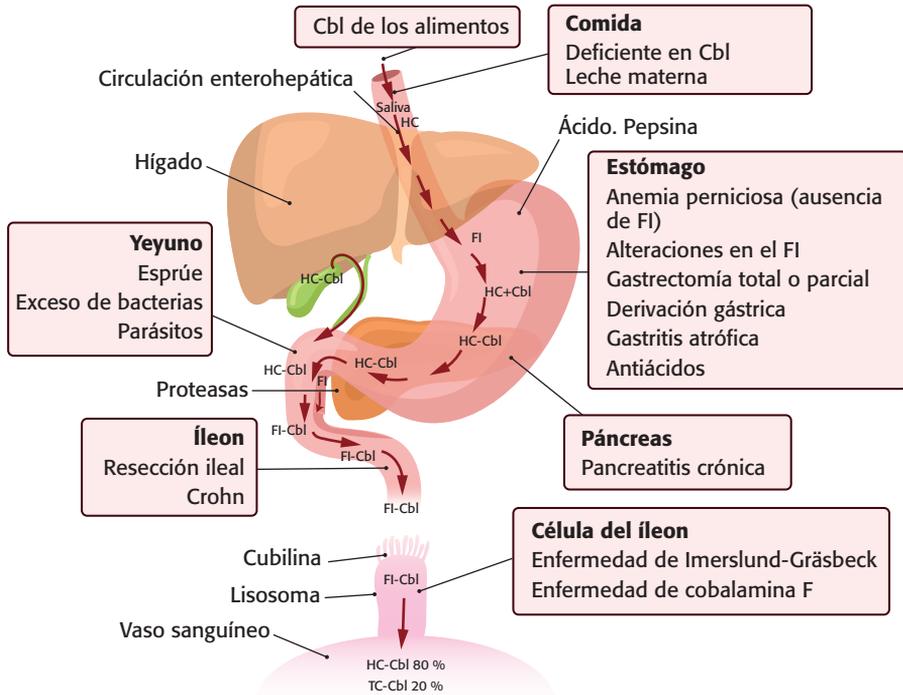
	Vitamina B ₁₂	Ácido fólico
Aporte diario en la dieta	5-30 µg	500-800 µg
Principales alimentos	Productos de origen animal	Verduras, fruta, levadura
Efecto del cocinado	Mínimo	Fácil destrucción
Requerimientos mínimos diarios	1-2 µg	50-200 µg
Depósitos corporales	2-5 mg (suficiente para 2-4 años)	10-15 mg (suficiente para 3 meses)
Lugar de absorción	Íleon	Duodeno y yeyuno
Niveles séricos normales	200-925 pg/ml	5-20 ng/ml
Mecanismo de absorción	Unión al factor intrínseco	Conversión a metil-tetrahidrofolato
Máxima absorción	2-3 µg/día	50-80% del contenido de la dieta
Formas fisiológicas intracelulares	Metil-adenosil-cobalamina	Formas reducidas de poliglutamatos
Formas terapéuticas	Cianocobalamina	Ácido fólico (pteroilglutamato)

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

La única fuente extrínseca de vitamina B₁₂ son los productos de origen animal. Las necesidades diarias se estiman en 1 a 2 µg aproximadamente. Dado que el contenido corporal total de vitamina B₁₂ está en torno a 2-3 mg y que son mínimas las pérdidas diarias, se explica que el déficit de vitamina B₁₂ no se desarrolle

hasta años después de que ha cesado su aporte (**tabla III**).

Para su absorción intestinal, la vitamina B₁₂ precisa de una glicoproteína de 45 kDa de peso molecular, que segregan las células parietales del estómago (fundus y cardias), denominada *factor intrínseco de Castle* (FI). Una vez en el estómago, la vitamina B₁₂ se libera de los alimentos por acción del ácido y de la pepsina, y se liga transitoriamente a las haptocorrinas o proteínas R, pero, al pasar al duodeno, las proteasas pancreáticas desligan esta unión y se produce la fijación de la vitamina B₁₂ al FI (**fig. 3**). Cada molécula del FI liga dos moléculas de vitamina B₁₂. El complejo FI-B₁₂ alcanza la mucosa del íleon terminal y se acopla, en un pro-



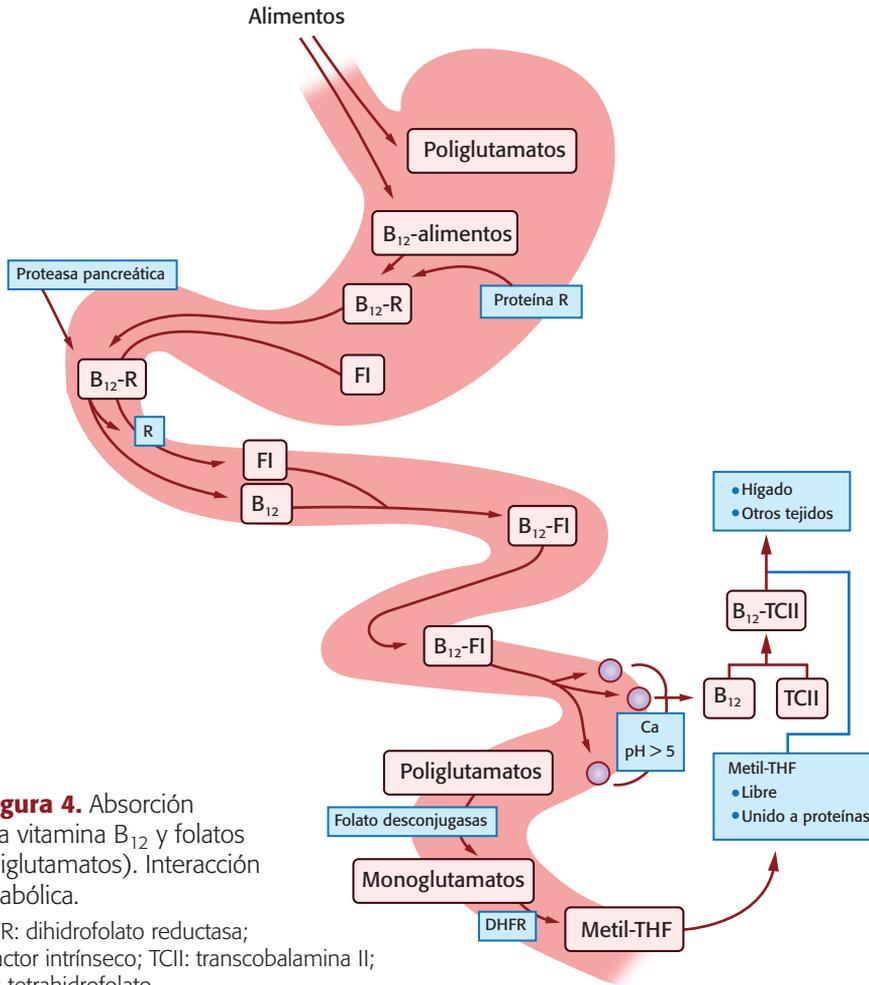
► **Figura 3.** Absorción de la vitamina B₁₂ (cobalamina) y factores etiológicos del déficit de vitamina B₁₂.

La cobalamina liberada de las proteínas de los alimentos por el ácido se une a la haptocorrina en el estómago y va al duodeno, donde las proteasas pancreáticas digieren la haptocorrina y liberan la cobalamina, que entonces se une al factor intrínseco. El complejo FI-Cbl se une a un receptor específico en el íleon distal (el receptor Cubam) y se internaliza, siendo liberado por los lisosomas y posteriormente transportado a la sangre, donde se une a la transcobalamina y a la haptocorrina. Ambas proteínas se unen a la cobalamina pero solo la transcobalamina libera la cobalamina en las células. Cbl: cobalamina; HC: haptocorrina; IF: factor intrínseco; TC: transcobalamina.

ceso que requiere Ca⁺⁺ y pH alcalino, a un receptor específico del complejo que se denomina cubilina. Tras su unión a los receptores, el complejo se internaliza por endocitosis en la célula intestinal, donde se libera la vitamina B₁₂. Una vez absorbida y liberada al torrente circulatorio, la vitamina B₁₂ se une a una proteína, la TCII, que la transporta hasta el hígado (que es el órgano principal de depósito de vitamina B₁₂), a la médula ósea y a otros tejidos (fig. 3). Las alteraciones en la síntesis y codificación del FI, de los receptores del

complejo Cbl-FI o de la TCII dan lugar a anemia megaloblástica por malabsorción.

La TCII une solo el 20% de la vitamina B₁₂. Además de la TCII, que es su transportador específico para los tejidos, la vitamina B₁₂ se une a la haptocorrina y otras proteínas (TCI y TCIII), que la fijan pero no la transportan, de modo que, cuando existe un déficit congénito o adquirido de TCII, se produce una anemia megaloblástica. La fuente de TCI y TCIII son los leucocitos neutrófilos, observándose niveles elevados de estas proteínas



► **Figura 4.** Absorción de la vitamina B₁₂ y folatos (poliglutamatos). Interacción metabólica.

DHFR: dihidrofolato reductasa;
FI: factor intrínseco; TCII: transcobalamina II;
THF: tetrahidrofolato.

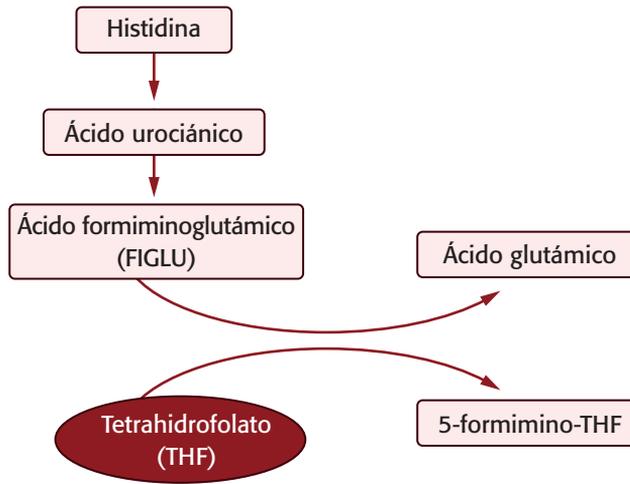
en los síndromes mieloproliferativos, especialmente en la policitemia vera y en la leucemia mieloide crónica.

Deficiencia de folatos

El ácido fólico o ácido pteroilglutámico (ácido pterico más ácido glutámico) se encuentra en los alimentos en forma de poliglutamatos (ácido pterico más varias moléculas de ácido glutámico), que es la única fuente de obtención para el ser humano. Los poliglutamatos son hidrolizados a monoglutamatos en

el intestino delgado para poder ser absorbidos (**fig. 4**). La vitamina C facilita su absorción, mientras que el alcohol la disminuye. Una vez en el interior de la célula intestinal, los monoglutamatos son transformados en ácido metil-THF, que es la forma circulante en el plasma, por medio de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).

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



► **Figura 5.** Catabolismo de la histidina.

- **Catabolismo de la histidina (fig. 5):** al desprenderse del grupo formimino (ácido formiminoglutámico), este es transformado en ácido glutámico y como tal es eliminado por orina.
- **Metilación de la homocisteína a metionina (fig. 2):** esta reacción precisa la intervención de una enzima (metionina sintetasa), dependiente de la vitamina B₁₂, por lo que tiene especial interés en la interrelación metabólica entre la vitamina B₁₂ y los folatos.
- **Síntesis de desoxitimidilato a partir de desoxiuridilato (fig. 2):** en el proceso, el 5-10-metil-THF no solo se desmetila, sino que se reduce a dihidrofolato, que, con la participación de la enzima DHFR, se reconvertirá a THF.

El déficit de folato, de cualquier origen (**tabla IV**), produce una disminución de THF intracelular, lo que a su vez causa una reducción de la síntesis de desoxitimidilato y altera la síntesis del ADN, provocando una hematopoyesis megaloblástica (**fig. 2**).

Las necesidades diarias de folato en el adulto son de aproximadamente 100 µg, aunque en situaciones fisiológicas, como el embarazo o periodos de crecimiento, aumenta hasta alcanzar 400 µg. Los vegetales verdes, las frutas, las judías, las nueces, el hígado y el riñón son ricos en folatos, aunque la cocción o el simple calentamiento al enlazarlos los destruye. Por tanto, cualquier dieta que incluya frutas y vegetales no cocinados asegura un aporte suficiente (**tabla III**).

La absorción de folatos se realiza principalmente en el yeyuno proximal y no precisa de cofactores para ello pero sí de la digestión enzimática de los alimentos por la folato desconjugasa intestinal, que transforma los poliglutamatos en monoglutamatos, única forma absorbible. Como hemos comentado previamente, el THF es la coenzima activa que procede de la forma circulante inactiva 5-metil-THF.

DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

El diagnóstico de anemia megaloblástica (**fig. 6**) ha de sospecharse ante

Tabla IV. Causas de la deficiencia de folatos

Aporte insuficiente

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

Malabsorción

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

Utilización defectuosa. Alteraciones metabólicas

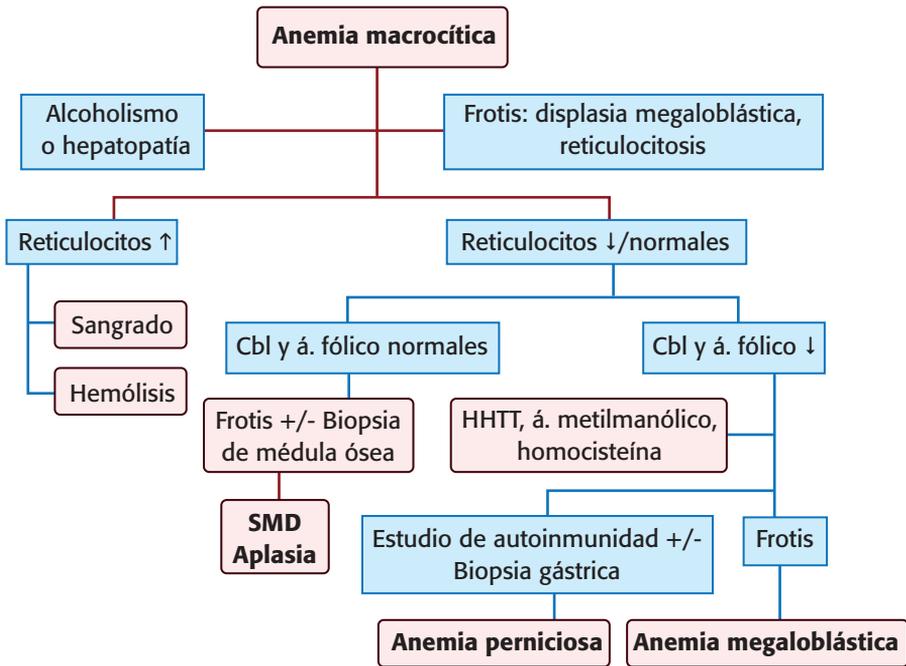
- Tratamiento con fármacos: citostáticos, antiepilépticos, anticonceptivos, antibióticos, hipoglucemiantes
- Avitaminosis C
- Intoxicación alcohólica
- Hepatopatías crónicas
- Carencia de vitamina B₁₂

toda anemia macrocítica (VCM alto) con aparición en sangre periférica de eritrocitos de gran tamaño (macroцитos) y de granulocitos hipersegmentados o pleocariocitos (fig. 7). En la médula ósea se advierte una hematopoyesis megaloblástica con eritroblastos, precursores mieloides y megacariocitos de gran tamaño (fig. 8).

La deficiencia de vitamina B₁₂ y folatos provoca, como hemos visto, un bloqueo de la síntesis del ADN, lo que afectará de manera especial a los tejidos con regeneración celular rápida, como la médula ósea y el tubo digestivo, cuyas alteraciones constituyen algunas de las

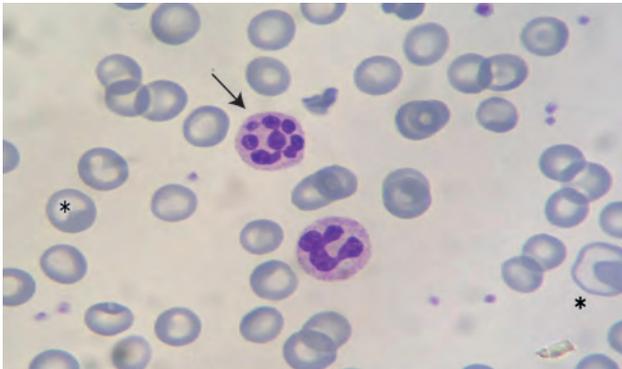
manifestaciones clínico-biológicas más relevantes de las anemias megaloblásticas. También pueden afectar a otras células en división (mucosa del cérvix uterino, bronquial o vesical), dando lugar a cambios megaloblásticos que a veces son difíciles de diferenciar de los tumorales.

La anemia megaloblástica tiene un comienzo insidioso y lento, que permite al paciente adaptarse y, por tanto, los síntomas clásicos (debilidad, cansancio, palpitaciones, disnea de esfuerzo) no suelen aparecer hasta que la anemia es muy grave. Es común una coloración amarillenta de la piel (color limón), con-



► **Figura 6.** Aproximación diagnóstica a la anemia macrocítica.

Cbl: cobalamina; HHTT: holotranscobalamina; SMD: síndrome mielodisplásico.



► **Figura 7.** Macroцитos ovales y neutrófilo hipersegmentado (pleocariocito) en el frotis de sangre periférica de un paciente con anemia megaloblástica.

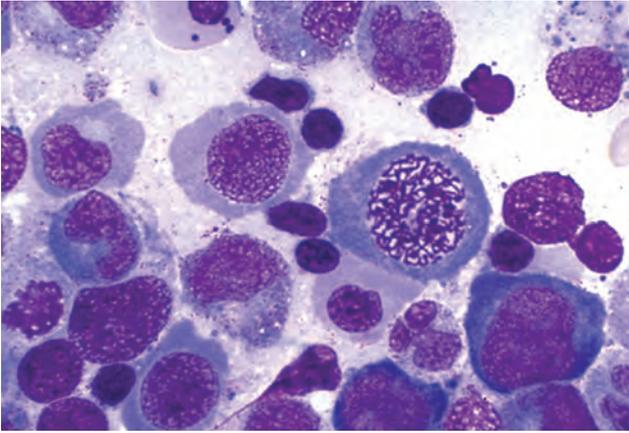
secuencia de la palidez, y una leve ictericia por el componente hemolítico.

Además de los signos relacionados con el síndrome anémico, la glositis (lengua roja y dolorosa) es una manifestación clínica usual en la deficiencia tanto de vitamina B₁₂ como de folatos. La neuritis periférica y la degeneración su-

baguda combinada son manifestaciones clásicas del déficit de vitamina B₁₂.

Hemograma

En general, se sospecha cuando existe una anemia macrocítica normocrómica moderada-grave. Las cifras de hemo-



► **Figura 8.** Precursores gigantes en la médula ósea. Obsérvense los megaloblastos con cromatina nuclear reticulada.

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

El VCM es generalmente superior a 120 fl, pero la asociación a una deficiencia de hierro, a una enfermedad crónica o a un rasgo talasémico puede hacer que el VCM sea normal. La hemoglobina corpuscular media es normal o elevada y la concentración de hemoglobina corpuscular media es normal.

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

Examen del frotis

Son característicos los macrocitos ovoides normocrómicos y los neutrófilos hipersegmentados o pleocariocitos (**fig. 7**). Hay anisocitosis, poiquilocitosis y en ocasiones pueden verse algunos hematíes fragmentados.

En los estadios iniciales de la deficiencia, los únicos cambios pueden ser la alteración de la morfología en los hematíes y la polisegmentación de los granulocitos (el 5% o más de los neutrófilos tienen cinco o más lóbulos). Este es un dato fundamental en el diagnóstico. La

ausencia de polisegmentación cuestiona el diagnóstico de anemia megaloblástica. Su presencia, por el contrario, obliga a descartarlo cualquiera que sea la morfología de los hematíes y la concentración de hemoglobina. Los monocitos y los eosinófilos pueden presentar también una segmentación anómala. Hay anisocitosis plaquetaria, y se pueden observar plaquetas de pequeño y gran tamaño.

Índice de reticulocitos

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

Médula ósea

Hoy en día no es necesario su estudio para el diagnóstico de la anemia megaloblástica. Existe una hiperplasia eritroide muy marcada con una relación mieloeritroide disminuida (1/1 o menor), y la mayoría de los eritroblastos en maduración son destruidos en la propia médula ("aborto" intramedular).

Los precursores eritroides son de gran tamaño (megaloblastos) y presentan asincronía madurativa, siendo el núcleo inmaduro mientras el citoplasma madura normalmente (**fig. 8**). La cromatina nuclear, finamente reticulada, se dispone en acúmulos que dan una apariencia morfológica típica ("lluvia sobre la arena"). Son frecuentes los megaloblastos polinucleados, consecuencia de mitosis que se inician sin que se consuma la división celular. Todos los datos descritos, junto con el punteado basófilo, los anillos de Cabot y los cuerpos de Howell-Jolly, son signos de eritropoyesis ineficaz.

En la serie mieloide hay invariablemente metamielocitos gigantes, antecusores de los neutrófilos polisegmentados de sangre periférica.

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

Otros datos

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

Es típica la elevación marcada de la LDH, que se correlaciona con el grado de anemia.

Pruebas para determinar la etiología

Nivel de vitamina B₁₂ y de folato en suero

Un nivel de vitamina B₁₂ en suero inferior a 100 pg/ml con un nivel normal o elevado de folato establece el déficit de vitamina B₁₂ como causa de la anemia

megaloblástica. Conviene prestar atención a valores límites ligeramente por debajo del normal, pues existen déficits reales de vitamina B₁₂ que cursan con niveles séricos normales de la misma, como el déficit de TCII, la intoxicación por óxido nitroso y los síndromes mieloproliferativos.

Un nivel de folato sérico inferior a 3 µg/ml con un nivel de vitamina B₁₂ normal sugiere el déficit de folato como causa de la anemia megaloblástica. Aunque la determinación del folato eritrocitario (valor normal 150-700 µg/ml) no es una prueba de rutina, es el único indicador real del estado de los depósitos celulares de folato y es de gran utilidad en aquellos niveles séricos de folato de interpretación dudosa (3-5 µg/ml).

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

Test de Schilling

Aunque útil, el test de Schilling está en desuso por su complejidad. Consiste en la administración oral de una pequeña dosis de vitamina B₁₂ marcada con un radioisótopo. A las 2 horas se inyecta por vía intramuscular vitamina B₁₂ en dosis suficiente como para saturar la TCII, con lo que, tras su absorción, la vitamina B₁₂ marcada se eliminará en la orina. Si la vitamina B₁₂ marcada no se excreta en la orina es porque hay trastornos de absorción. En una segunda etapa se procede de forma similar, pero administrando FI junto con la vitamina B₁₂ oral. Si la vitamina B₁₂ marcada aparece en la orina indica que la adición de FI ha hecho posible la absorción y es la ausencia de FI la causa de la anemia megaloblástica. Si, por el contrario, la excreción urinaria de vitamina B₁₂ marcada continúa baja, el problema reside en la absorción en el íleon.

Niveles de ácido metilmalónico y homocisteína

Como puede deducirse de su actividad enzimática (figs. 1 y 2), el déficit de vitamina B₁₂ cursa con niveles séricos aumentados de ácido metilmalónico y de homocisteína, excepto en los defectos congénitos.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂

Etiopatogenia

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

- *Anemia perniciosa*: gastritis autoinmune con atrofia gástrica.
- *Gastrectomía extensa*: todos los pacientes que sobreviven más de 4 años a la intervención desarrollan una anemia megaloblástica si no se lleva a cabo un tratamiento profiláctico mensual con vitamina B₁₂.

Los síndromes del intestino corto y cirugía de derivación gástrica se describen sistemáticamente como causa de deficiencia de vitamina B₁₂. Sin embargo, en la práctica, con la excepción del síndrome de asa ciega, pocas veces son la causa de anemia megaloblástica. En los pacientes con síndrome de asa ciega, como consecuencia de resecciones quirúrgicas, se produce un estancamiento de contenido intestinal y un sobrecrecimiento bacteriano, que consume la vitamina B₁₂ ingerida por el individuo antes

de su absorción. Se corrigen con un tratamiento antibiótico.

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

Algunos pacientes con gastritis atrófica, aclorhidria, posgastrectomía parcial o en tratamientos con inhibidores de la bomba de protones ("antiácidos") mantienen la capacidad suficiente de secreción de FI como para absorber con normalidad la vitamina B₁₂ libre pero no pueden absorberla si está ligada a un alimento.

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

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

En los niños la causa más frecuente de déficit de vitamina B₁₂ es la enfermedad de Imerslund-Gräsbeck, que cursa con anemia megaloblástica y proteinuria. Es un trastorno hereditario de la absorción del complejo FI-B₁₂ en el íleon. Menos frecuentes son la deficiencia congénita de FI y la de TCII, ambas con herencia autosómica recesiva. Todas se tratan adecuadamente con vitamina B₁₂ intramuscular. En los niños y adultos con diagnóstico poco claro, también hay que considerar otros errores congénitos del metabolismo de la vitamina B₁₂ (homocistinuria, metilmalonuria congénita) o del ADN (aciduria orótica, enfermedad de Lesch-Nyhan, etc.).

Anemia perniciosa

También denominada anemia de Addison-Biermer, es la causa más frecuente de deficiencia grave de vitamina B₁₂ en el adulto. Es una gastritis autoinmune que determina la destrucción de las células parietales gástricas y la consiguiente ausencia de secreción de factor intrínseco para unirse a la vitamina B₁₂. El ataque inmune se dirige contra la ATPasa hidrógeno-potasio gástrica, lo que a su vez ocasiona la aclorhidria típica de estos pacientes. El papel patogénico de la infección crónica por *Helicobacter pylori* no está claro. En numerosas ocasiones se acompaña de otros trastornos autoinmunes como la diabetes mellitus de tipo 1, vitíligo, enfermedad de Addison o tiroiditis. Inicialmente la gastritis autoinmune puede ocasionar malabsorción del hierro y eventualmente progresar a malabsorción de la vitamina B₁₂. La edad media del diagnóstico de la anemia perniciosa es de 75 años, y pueden verse formas leves de la enfermedad hasta en un 20% de los ancianos. Esta entidad presenta un riesgo asociado de desarrollo de lesiones, por lo que debe realizarse una gastroscopia al diagnóstico y una vigilancia regular posteriormente.

Existe, además, una forma congénita autosómica recesiva rara caracterizada por la ausencia de producción de FI, sin presencia de atrofia gástrica.

Clínica

Además de la clínica del síndrome anémico y de los signos y síntomas comunes a las anemias megaloblásticas como la glositis y las úlceras orales (**fig. 9**), los pacientes pueden presentar síntomas relacionados con la malabsorción y síntomas neurológicos. El cuadro neurológico típico es la degeneración combinada subaguda, que se inicia con parestesias

simétricas “en calcetín”, debidas a la neuropatía periférica, y progresa lentamente con signos de desmielinización de los cordones posteriores (inestabilidad de la marcha, Romberg positivo, ataxia, trastornos de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva) y de la columna lateral (espasticidad e hiperreflexia). Algunos pacientes presentan pérdida de memoria, atrofia óptica, anosmia y trastornos del comportamiento como depresión, irritabilidad y manías o paranoia (locura megaloblástica). Las lesiones degenerativas son visibles en la resonancia magnética.

El déficit de cobalamina también favorece el desarrollo de osteopenia y osteoporosis, aumentando el riesgo de fractura de cadera y aplastamiento vertebral.

Puede existir una esplenomegalia muy discreta.

Diagnóstico de laboratorio

- Anemia macrocítica, con aumento del VCM > 100 fl, pancitopenia y hallazgos morfológicos en sangre periférica comunes a las anemias megaloblásticas (macrocitosis, ovalocitosis, pleocariocitos), con aumento de LDH y bilirrubina indirecta y descenso de la haptoglobina por hemólisis intramedular.



► **Figura 9.** Paciente con anemia perniciosa y glositis.

- Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ sérica serán inferiores a 100 pg/ml. Las técnicas actuales pueden dar falsos positivos y negativos en casi el 50% de los casos, posiblemente debido a que solo un 20% de la cobalamina se encuentra en el plasma unida a la TCII. Recientemente se ha demostrado que la determinación de holotranscobalamina (índice de saturación de TCII con la cobalamina) es una prueba muy específica de déficit de vitamina B₁₂ y que se altera precozmente.
- Los niveles plasmáticos de ácido metilmalónico y de homocisteína total son muy útiles en el diagnóstico de los pacientes sin tratar, ya que estarán elevados en más del 98% de los pacientes con sintomatología. Descienden con el tratamiento, por lo que son excelentes biomarcadores. La homocisteína puede también elevarse en la hiperhomocisteinemia y en el fallo renal.
- Detección de autoanticuerpos:
 - El 90% de los pacientes tienen anticuerpos contra la ATPasa hidrógeno-potasio gástrica de las células parietales del estómago.
 - El 70% tienen anticuerpos contra el FI. Su especificidad es superior al 95% pero su sensibilidad es baja, entre el 50% y el 84%.
- Estudio digestivo:
 - Gastroscoopia: atrofia de la mucosa gástrica.
 - Biopsia gástrica: mucosa atrófica con pérdida de glándulas, infiltración linfoplasmocitaria.
 - Funcionalismo: aquilia histamina-resistente.
- Medida directa del FI tras estimulación con pentagastrina.
- Test de Schilling: demuestra la ausencia de absorción de vitamina B₁₂ libre marcada y su corrección cuando esta

se administra asociada a FI gástrico. Pese a su utilidad, está en desuso y disponible en muy pocos centros.

Tratamiento

Antes de iniciar ningún tratamiento deben tomarse muestras para la determinación de los niveles séricos de vitamina B₁₂ y ácido fólico, homocisteína y ácido metilmalónico, particularmente en los pacientes con neuropatía.

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

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

Si la transfusión no es necesaria, se instaurará de inicio un tratamiento con vitamina B₁₂ intramuscular y ácido fólico oral hasta conocer el resultado de los niveles séricos de ambas vitaminas, momento en el que se podrá ajustar el tratamiento.

Una vez confirmada la deficiencia de vitamina B₁₂, se iniciará tratamiento con cianocobalamina en dosis de 1.000 µg/día en inyección intramuscular profunda durante 2 semanas; luego una inyección semanal hasta que se corrija la anemia y posteriormente una al mes. El tratamiento oral a altas dosis (1.000-2.000 µg/día) también puede ser eficaz, ya que entre el 0,5% y el 4% de la vitamina B₁₂ oral administrada se absorbe por difusión pasiva. La duración del tratamiento dependerá de la etiología, y será de por vida en los pacientes con anemia perniciosa, gastrectomizados, ileostomizados o con alteraciones congénitas. Actual-

mente la dosis oral va empleándose con más frecuencia, particularmente en los pacientes vegetarianos y malnutridos o en los que coexistan trastornos que impidan la vía parenteral. Al inicio del tratamiento puede producirse fiebre por hipermetabolismo e hipopotasemia que a veces requiere suplementos de potasio. Más raramente se observan insuficiencia cardíaca o edema pulmonar, sobre todo en ancianos.

A los 6-10 días del inicio de la terapia con vitamina B₁₂ se produce un aumento de reticulocitos característico (pico reticulocitario), que nos sirve para el control de la efectividad del tratamiento. La anemia megaloblástica se corrige a las 6-8 semanas de iniciar la terapia. Los síntomas neurológicos pueden empeorar transitoriamente, para luego mejorar de forma lenta en semanas o meses. También deben normalizarse la LDH y el resto de las alteraciones analíticas.

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

- Ferropenia asociada.
- Falta de adherencia al tratamiento.
- Hipotiroidismo asociado.
- Enfermedad inflamatoria crónica subyacente.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

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

los que se encuentra el ácido fólico. La **tabla IV** resume las causas más frecuentes de la deficiencia de folatos.

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

Clínica

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

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

Diagnóstico

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

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

Tratamiento

El tratamiento empírico se iniciará con ácido fólico y vitamina B₁₂, evitando administrar únicamente ácido fólico ya que, en caso de que se tratara de un déficit de vitamina B₁₂, podría agravar o dar lugar a la aparición de la clínica neurológica.

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

altamente recomendable el tratamiento profiláctico con ácido fólico en las situaciones con consumo elevado, como los embarazos, estados hemolíticos, etc.

MACROCITOSIS CON MÉDULA ÓSEA NORMOBLÁSTICA

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

Tabla V. Causas de macrocitosis con médula ósea normoblástica

Alcoholismo

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

Hepatopatías

- Mixedema, lo que conlleva un metabolismo disminuido, con enlentecimiento en el desarrollo de hematíes
- Mieloma múltiple, leucemias mieloides; competencia por parte de las células tumorales por utilizar el folato y la cobalamina
- Anemias sideroblásticas (algunos SMD)
- Reticulocitosis (por hemorragias o hemólisis)
- Aplasia medular (algunas)

SMD: síndromes mielodisplásicos.

5

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CORPUSCULARES O INTRÍNSECAS

M. T. Cedena Romero, B. Arrizabalaga Amuchastegui,
J. M. Moraleda Jiménez

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

INTRODUCCIÓN

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

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

La respuesta medular a la anemia puede implicar que la producción de serie roja aumente entre 6 y 8 veces su actividad normal. Esto conlleva que, en ocasio-

nes, si la hemólisis no es muy intensa, la capacidad medular de producción compense la hemólisis y no exista anemia, lo que se denomina *hemólisis compensada*. Si la vida media de los hematíes está tan acortada que la capacidad de producción de la médula se ve superada por la hemólisis, se producirá anemia.

No es infrecuente que pacientes portadores de estados de hemólisis compensada, en momentos determinados, sufran un brusco aumento de destrucción de hematíes, llamadas *crisis hemolíticas*, que excede la capacidad de producción de la médula ósea, o, por el contrario, una parada brusca de la eritropoyesis (*crisis aplásicas*) causada por infecciones o agotamiento de folatos, lo que les impide compensar la hemólisis y desarrollan una anemia grave.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS HEMOLÍTICOS

En la clasificación etiopatogénica de las anemias hemolíticas se consideran dos grandes grupos dependiendo del mecanismo de destrucción acelerada

Tabla I. Clasificación etiopatogénica de las anemias hemolíticas

Anemias hemolíticas corpusculares (por anomalías intrínsecas de los hematíes)

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

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

- Destrucción inmune (mediada por anticuerpos):
 - Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) (autoanticuerpos):
 - AHA1 por anticuerpos calientes (extravascular)
 - AHA1 por anticuerpos fríos (extravascular o intravascular)
 - Hemoglobinuria paroxística "por frío" por hemolisinas bifásicas (intravascular)
 - Anemia hemolítica aloinmune (aloanticuerpos):
 - Reacción postransfusional (intravascular o extravascular)
 - Enfermedad hemolítica del recién nacido (extravascular)
 - Anemia hemolítica inmune mediada por anticuerpos a fármacos
- Causas no inmunes:
 - Mecánicas:
 - Microangiopatías: CID, PTT, SHU (intravascular)
 - Prótesis valvulares (intravascular)
 - Hemoglobinuria de la marcha y del deporte (intravascular)
 - Agentes físicos o químicos (intravascular)
 - Gérmenes-parásitos (malaria, *Clostridium perfringens*) (intravascular)
 - Activación excesiva del sistema monocito-macrófago (hiperesplenismo) (extravascular)

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

de los hematíes: aquellas en las que la hemólisis es debida a defectos estructurales o intrínsecos de los hematíes, o anemias corpusculares, y las anemias extracorpúsculares por trastornos extrínsecos a los hematíes. En la **tabla I** se recoge la clasificación y el tipo de hemólisis predominante en cada anemia.

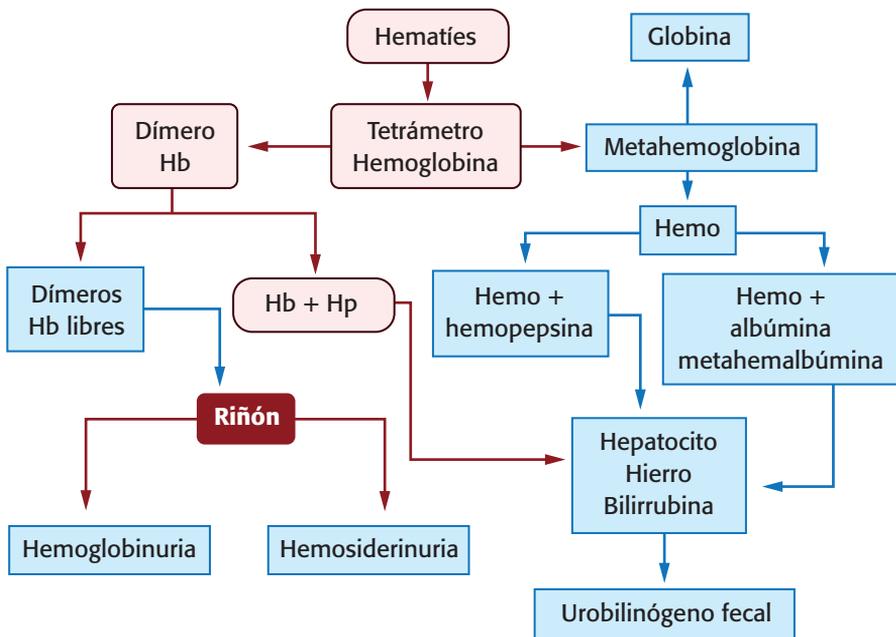
FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMÓLISIS

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

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

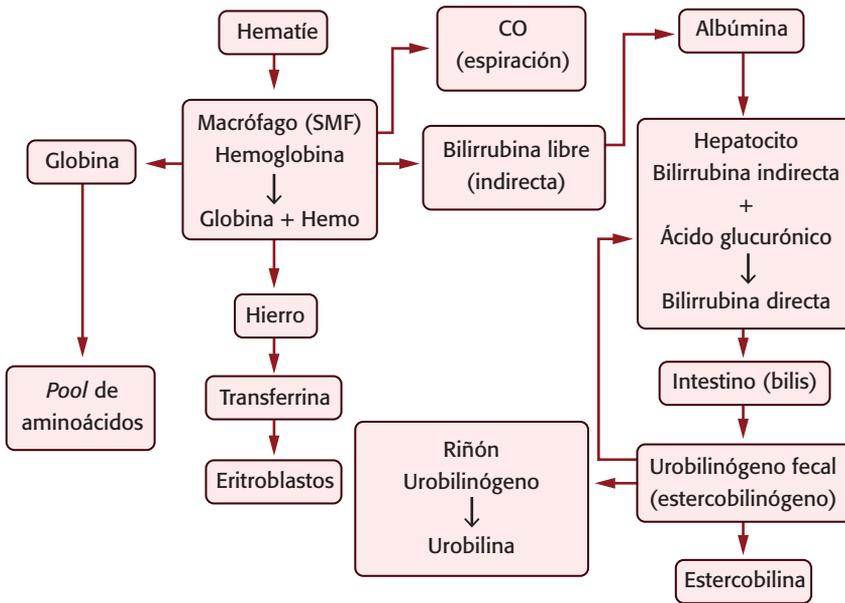
Aunque en ocasiones exista un componente mixto, el predominio de uno de ellos generará una expresión clínica diferente en cada caso.

La hemólisis intravascular implica la rotura del eritrocito (lisis) en el compartimento vascular. Se produce liberación de hemoglobina al plasma (*hemoglobinemia*) con posibilidad de eliminación por orina (*hemoglobinuria*). La hemoglobina libre en plasma se une a la haptoglobina, formando un complejo que es transportado al hígado. En el parénquima hepático se libera el grupo hemo de la hemoglobina, que se convierte en hierro y biliverdina, que posteriormente se cataboliza a bilirrubina indirecta (**fig. 1**). Cuando se supera la capacidad fijadora de la haptoglobina, la hemoglobina libre restante en el plasma es eliminada por el riñón, donde es capturada por las células tubulares renales, que la degradan y acumulan el hierro en forma de hemosiderina,



► **Figura 1.** Hemólisis intravascular: fisiopatología.

Hb: hemoglobina. Hp: haptoglobina.



► **Figura 2.** Hemólisis extravascular: fisiopatología.

CO: monóxido de carbono; SMF: sistema mononuclear fagocítico.

produciendo toxicidad renal. Cuando estas células se descaman, en el sedimento urinario se puede observar, mediante tinción de Perls, la presencia de hemosiderinuria. Cuando la hemólisis es intensa y supera la capacidad de fijación del riñón, la hemoglobina se elimina directamente por la orina, es la hemoglobinuria, que da a la misma un color oscuro característico.

La hemólisis extravascular implica, en realidad, una exacerbación de los mecanismos fisiológicos de retirada de eritrocitos senescentes por el sistema monocito-macrófago. Los macrófagos del bazo, del hígado y de la médula ósea fundamentalmente identifican hematíes anómalos, dañados o recubiertos de inmunoglobulina (Ig) G y/o C3d, y los fagocitan. En el interior de los lisosomas son degradados en lípidos, proteínas y grupo hemo. Este último libera hierro y biliverdina, que es catabolizada a bilirrubina (fig. 2). En los casos de hemólisis crónica

es frecuente la presencia de esplenomegalia, principal órgano de captura y destrucción de hematíes alterados.

CLÍNICA DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO

Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen de la intensidad de la anemia, de su forma de presentación aguda o crónica y del mecanismo fisiopatológico.

El cuadro clínico puede presentarse de forma brusca, con anemia sintomática (mareo, astenia, cansancio, palpitaciones), malestar general, dolor abdominal, ictericia y/o palidez y orinas de color rojo a tonos más oscuros color “coca cola”, debidas a la hemoglobinuria. Esta presentación aguda orienta a un mecanismo de hemólisis intravascular, posiblemente debido a algún agente externo que ha dañado o desencadenado la hemólisis

(deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa [G6PD], anemia hemolítica medicamentosa), o bien a un proceso inmune o mecánico adquirido (anemia hemolítica autoinmune, microangiopatía, hemoglobinuria paroxística nocturna) (**tabla II**).

La presencia de anemia con palidez mucocutánea, ictericia conjuntival y esplenomegalia orienta a un proceso crónico de hemólisis, fundamentalmente extravascular (**fig. 3**). Cuando aparece en personas jóvenes o niños, habrá que informarse de los antecedentes familiares, por la posibilidad de una anemia hereditaria por defectos eritrocitarios de la membrana, hemoglobinopatías, etc. La persistencia de una anemia hemolítica crónica conduce a unas complicaciones sistémicas que dependerán de la intensidad de dicha hemólisis.

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

- La velocidad de comienzo de los síntomas, para diferenciar procesos agudos de crónicos.
- Antecedentes familiares de anemia o ictericia, para saber si la causa es congénita o adquirida.
- Antecedentes personales perinatales, de anemia, ictericia o requerimientos transfusionales en el primer año de vida.
- Presencia de ictericia, esplenomegalia y signos de hemólisis extravascular crónica como litiasis biliar, sobrecarga de hierro y masas de eritropoyesis extramedular.
- Antecedentes de litiasis biliar, en cuadros de hemólisis crónica.
- En niños el retraso del crecimiento, las malformaciones óseas y las úlceras en piernas son datos de anemia grave hemolítica congénita.

Tabla II. Manifestaciones clínicas del síndrome hemolítico

- Síndrome anémico (astenia, disnea, taquicardia, mareo)
- Ictericia mucocutánea
- Esplenomegalia
- Hemoglobinuria e insuficiencia renal (en hemólisis intravascular)
- Complicaciones por hemólisis crónica:
 - Alteraciones del desarrollo óseo y/o gonadal
 - Deformaciones craneofaciales, expansión ósea
 - Infecciones de repetición
 - Litiasis biliar
 - Úlceras en miembros inferiores
 - Crisis aplásicas (por parvovirus B19 o por agotamiento de folatos)
 - Hiperesplenismo
 - Hemocromatosis secundaria
 - Trombosis



► **Figura 3.** Ictericia en un paciente con anemia hemolítica.

Tabla III. Datos diagnósticos del síndrome hemolítico

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

- Antecedentes de infecciones, fármacos o ingesta de determinados alimentos (habas), como posibles desencadenantes, así como episodios previos de orinas oscuras de “color coca-cola”.
- Relación o no con la exposición al frío, que oriente a cuadros de anemias hemolíticas por anticuerpos fríos o hemolisinas bifásicas.

La **tabla II** resume las manifestaciones clínicas más importantes de los síndromes hemolíticos.

Diagnóstico

El hallazgo en el paciente de una anemia con reticulocitosis, es decir, con aumento de eritropoyesis, implica el diagnóstico diferencial entre hemólisis, hemorragia o crisis reticulocitaria por recuperación tras una anemia carencial. Los datos analíticos de destrucción celular, como el aumento de bilirrubina indirecta y de la lactatodeshidrogenasa (LDH), junto con la disminución de la

haptoglobina, nos orientan al diagnóstico de hemólisis (**tabla III**). La determinación de la vida media eritrocitaria con hematíes marcados con un isótopo radiactivo (cromo 51) confirmaría su disminución en caso de hemólisis, pero esta técnica está en desuso hoy en día.

El examen morfológico de los hematíes en una extensión de sangre periférica (frotis) es esencial. Aunque las diferentes “formas anómalas” de los hematíes no siempre son específicas de una sola enfermedad, su presencia (membranopatías) o su ausencia nos ayuda a establecer el diagnóstico etiológico (véanse *figs. 2 y 3, capítulo 2*). Entre los defectos corpusculares, la esferocitosis hereditaria es la causa más frecuente de anemia hemolítica congénita. Un test de Coombs directo negativo nos proporciona el diagnóstico diferencial con la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) (véase *fig. 7, capítulo 2*). En el caso de AHAÍ por anticuerpos fríos, es frecuente la presencia de *rouleaux* (hematíes apilados). Otros defectos hereditarios de la membrana no esferocíticos son mucho

más infrecuentes: eliptocitosis hereditaria (hematíes con mayor diámetro longitudinal) y estomatocitosis hereditaria (hematíes con una zona clara central que simula la forma de una boca o estoma, **fig. 4**). La presencia de esquistocitos (hematíes pequeños fragmentados) es indicativa de hemólisis mecánica (**fig. 5**). En determinadas hemoglobinopatías se observan cuerpos de Heinz (precipitados de moléculas de hemoglobinas) en los hematíes, que también se pueden "provocar" en déficits de G6PD (véase *fig. 2, capítulo 2*). De todas formas, en todos estos casos es importante descartar las causas secundarias como origen de estas morfologías anómalas eritrocitarias, porque presentan una mayor incidencia que la etiología hereditaria (**tabla IV**).

ALTERACIONES HEREDITARIAS DE LA MEMBRANA

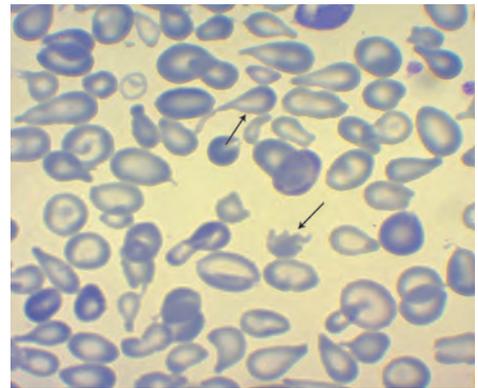
La membrana eritrocitaria está compuesta por una doble capa lipídica atravesada por proteínas transmembrana.

En la parte interna de la membrana hay una red de proteínas, denominadas *proteínas del esqueleto*, que están unidas a las proteínas transmembrana a través de otras proteínas de unión (**fig. 6**; véase también *fig. 8, capítulo 1*). Esta estructura permite a los hematíes ser flexibles y deformarse al atravesar

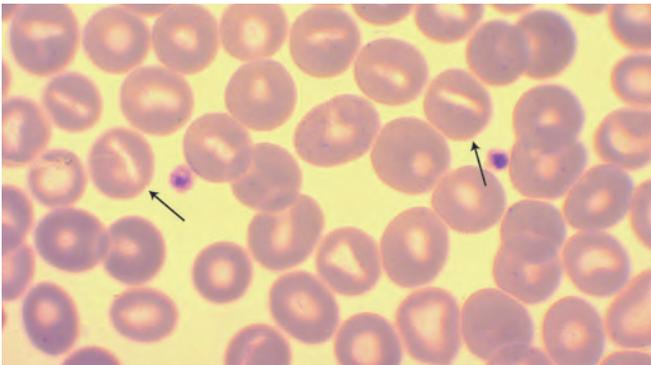
los capilares estrechos de la microvasculatura. Cuando existen defectos en la membrana celular, pierden esta capacidad de deformación y se acorta su vida media al ser retirados precozmente de la circulación por el bazo, cuyos estrechos sinusoides no pueden atravesar. Además de alterarse sus propiedades mecánicas, también puede dañarse el flujo pasivo de iones a través de la membrana.

Esfereocitosis hereditaria

La esfereocitosis hereditaria, o enfermedad de Minkowski-Chauffard, es la forma más común de anemia hemolítica hereditaria en Europa (con una incidencia de 1/2.000 individuos en la población



► **Figura 5.** Poiquilocitosis. Hematíes fragmentados y en lágrima.

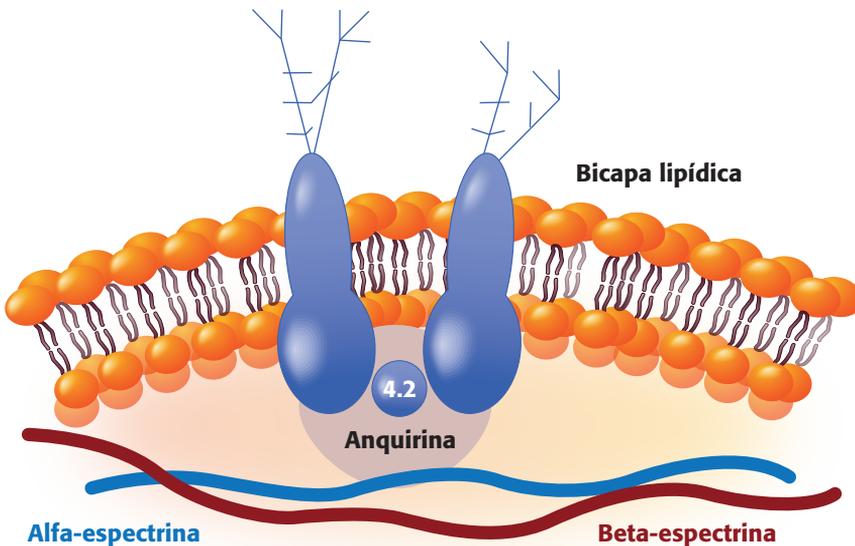


► **Figura 4.** Estomatocitosis hereditaria. Las flechas indican estomatocitos en forma de boca.

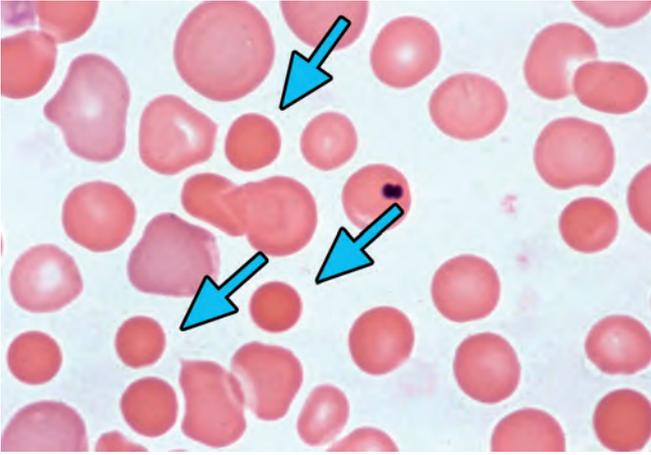
Tabla IV. Diagnóstico diferencial de las alteraciones morfológicas del eritrocito

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

G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.



► **Figura 6.** Representación esquemática de la membrana eritrocitaria.



► **Figura 7.** Imagen de extensión de sangre periférica de un paciente con esferocitos (hematíes sin palidez central y de menor diámetro que los normales).

caucasiana). La esferocitosis hereditaria es heterogénea en cuanto a gravedad clínica, alteraciones en las proteínas de membrana y forma de transmisión familiar. Generalmente se transmite de forma autosómica dominante (75%), aunque hay casos de transmisión recesiva (20%) y casos *de novo* (5%) sin aparente historia familiar. Es la consecuencia de mutaciones en los genes que codifican las proteínas del esqueleto de la membrana eritrocitaria. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en la beta-espectrina, la proetina banda 3, la anquirina y la proteína 4.2. La característica común de todas las formas de esferocitosis hereditaria es la pérdida de superficie de la membrana celular y un cambio de la forma del eritrocito de discoide a esférica (**fig. 7**). Ello implica la pérdida de su capacidad de deformabilidad, por lo que los esferocitos son atrapados y retirados de la circulación por el bazo, y su vida media se acorta.

La morfología eritrocitaria anormal se debe a un defecto, a veces combinado, de proteínas del esqueleto de la membrana. Por tanto, las mutaciones en diferentes genes que codifican diferentes proteínas de la membrana conducen a un mismo fenotipo, que es el esferocito.

Clínica

Los pacientes presentan un síndrome hemolítico crónico de intensidad variable, desde el portador asintomático a casos de hemólisis grave. La gravedad del cuadro se valora en función del grado de anemia, reticulocitosis y actividad hemolítica.

Los casos leves de esferocitosis hereditaria (60%) se diagnostican de forma casual en pacientes adultos que presentan cálculos y cólicos biliares (presentes en más del 50% de los sujetos), estudio de familiares asintomáticos o durante la gestación. La presencia de esferocitos y reticulocitosis junto con una leve esplenomegalia y/o hiperbilirrubinemia son los datos que orientan al diagnóstico. En estos pacientes con hemólisis compensada se pueden producir crisis hemolíticas, desencadenadas por infecciones virales, sobre todo las que cursan con esplenomegalia (como la mononucleosis infecciosa) o crisis aplásicas en las infecciones por parvovirus B19 o virus influenza, que provocan una disminución de producción eritroide. También se pueden desarrollar crisis aplásicas por agotamiento de las reservas de folatos si no existe un aporte compensatorio adecuado.

Capítulo 5

En los casos moderados (30%) o graves (10%) de esferocitosis hereditaria, la clínica puede aparecer precozmente, incluso en el periodo perinatal, con anemia, ictericia y esplenomegalia a los pocos días de vida. Algunos neonatos pueden requerir transfusiones periódicas, sobre todo durante el primer año de vida, por la incapacidad de mantener una respuesta eritropoyética adecuada. Los casos moderados mantienen una anemia con hemoglobina entre 8 y 11 g/dl, pero los casos graves con frecuencia requieren transfusiones periódicas.

Diagnóstico

La mayoría de los casos (75%) presentan historia familiar de esferocitosis hereditaria o, al menos, de ictericia, cálculos biliares y anemia. En casos claros con antecedentes familiares, hiperbilirrubinemia y esplenomegalia, y con hallazgos típicos de esferocitos en extensión de sangre periférica (con volumen corpuscular medio [VCM] bajo y concentración de hemoglobina corpuscular media [CHCM] alta), aumento de los reticulocitos y test directo de antiglobulina (test de Coombs directo) negativo, se puede establecer el diagnóstico sin pruebas adicionales.

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

- La mayor fragilidad del esferocito a medios hipotónicos o ácidos (prueba de fragilidad osmótica) y al frío (criohemólisis), aunque existen mu-

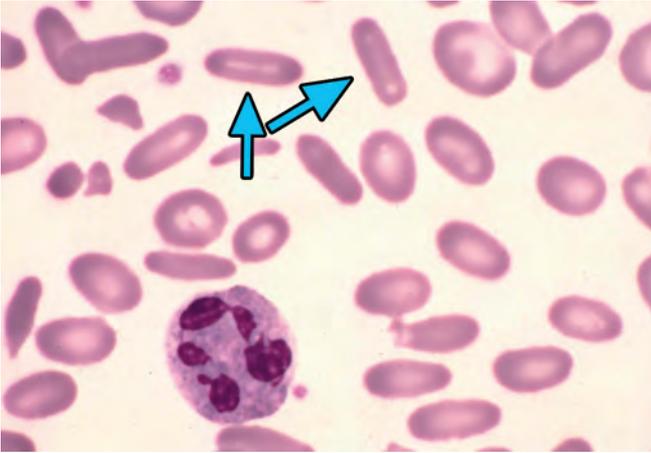
chos factores que influyen en estas técnicas y que pueden dar tanto falsos positivos como enmascarar el diagnóstico.

- El análisis por electroforesis de las proteínas de membrana eritrocitaria orienta al diagnóstico molecular en casos de afectación grave y diagnóstico no concluyente por la morfología eritrocitaria o los antecedentes familiares.
- El estudio mutacional del gen que codifica la proteína afecta.
- El test EMA (eosina-5'-maleimida) por citometría de flujo es hoy día la prueba con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, ya que esta molécula no se puede unir a las proteínas defectuosas de la membrana en la esferocitosis hereditaria.

Tratamiento

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

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



► **Figura 8.**
Eliptocitosis hereditaria.
Eliptocitos (flechas).

En pacientes con anemia grave o en crisis aplásicas está indicada la transfusión de hematíes y los suplementos de ácido fólico, y se debe vigilar la sobrecarga férrica e incluso plantear tratamiento quelante si es necesario. En el caso de neonatos con anemia está indicado el uso de agentes eritropoyéticos (eritropoyetina) que estimulen la producción de hematíes hasta los 9-12 meses de vida.

Eliptocitosis congénita

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

En todos los casos se produce una inestabilidad de la membrana eritrocitaria, que conduce a la transformación de la forma discoide a eliptocito (**fig. 8**), y en casos graves, a la fragmentación de la membrana y de las formas eritroides aberrantes (poiquilocitos, esquistocitos).

Esto es el resultado de defectos en las uniones laterales de proteínas de la membrana del esqueleto (proteína 4.1, espectrin) y de la elongación irreversible del hematíe, que aumenta su diámetro longitudinal. En el sudeste asiático la ovalocitosis hereditaria está limitada a regiones con paludismo endémico y es consecuencia de una mutación en la proteína banda 3.

La resistencia osmótica es normal. La esplenectomía también mejora la sintomatología en aquellos casos con anemia grave.

La forma grave de la eliptocitosis congénita es la piropoiquilocitosis congénita en pacientes homocigotos o dobles heterocigotos para mutaciones en la espectrina que conducen a la imposibilidad de formar dímeros de ella. Es una entidad abigarrada muy infrecuente, con anemia hemolítica en general grave desde el nacimiento, que se da más en población africana. Los hematíes tienen estabilidad disminuida al calor.

Estomatocitosis congénita

Se debe a defectos hereditarios de la permeabilidad de la membrana del hematíe a los cationes divalentes (Na^+ y K^+). Se caracteriza por un síndrome he-

molítico crónico en el que los hematíes presentan una palidez central en forma de boca por la pérdida de una de sus concavidades. La herencia es autosómica dominante en la mayoría de los casos. Se distinguen dos formas:

- *Xerocitosis*, donde se produce una deshidratación celular, con aumento de la CHCM y de la resistencia osmótica, con anemia leve. Recientemente se ha identificado el gen *Piezo1* como responsable de esta entidad.
- *Estomatocitosis con hiperhidratación (hidrocitosis)*. En este caso los hematíes hiperhidratados de gran volumen y una disminución de la CHCM con resistencia osmótica reducida producen una clínica de anemia más o menos grave. No se conoce el defecto molecular.

Las estomatocitosis son desórdenes muy infrecuentes donde la esplenectomía está contraindicada por complicaciones trombóticas posteriores.

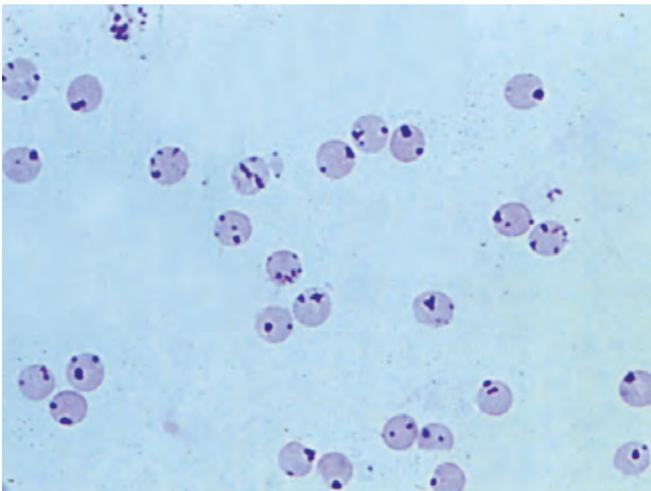
En la **tabla V** se resumen las principales características de las anemias hemolíticas por alteraciones hereditarias de la membrana.

ENZIMOPATÍAS CONGÉNITAS

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

Es la eritroenzimopatía con hemólisis aguda más frecuente. Es una enfermedad genética ligada al cromosoma X que afecta en el mundo a unas 400 millones de personas. Su prevalencia es mayor en zonas endémicas de malaria por conferir una relativa protección contra esta infección. En España afecta al 0,1-1,5% de la población, y es causante del "fabismo" o hemólisis por ingesta de habas.

La G6PD es una enzima que interviene en la vía de las pentosas-fosfato y que proporciona a las células capacidad reductora, esencial en muchas reacciones enzimáticas para evitar el estrés oxidativo celular. Existen múltiples variantes patológicas de esta enzima (mediterránea, asiática, africana), y también mutaciones *de novo*, que conducen a una inadecuada función de la enzima. Cuando los hematíes son sometidos a sustancias oxidativas, no tienen capacidad para neutralizarlas y se produce precipitación de las moléculas de hemoglobina (cuerpos de Heinz) (**fig. 9**), rigidez de la célula y hemólisis.



► **Figura 9.** Cuerpos de Heinz en los hematíes (véase texto).

Tabla V. Fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de las anemias hemolíticas hereditarias por defectos de la membrana eritrocitaria

Entidad	Mecanismo	Clínica	Hallazgos diagnósticos	Tratamiento
Esferocitosis hereditaria	Deficiencia de proteínas de membrana de los hematíes (anquirina, banda 3, beta-espectrina, alfa-espectrina, proteína 4.2)	Anemia leve-grave Ictericia, litiasis biliar Úlceras en extremidades Esplenomegalia	Esferocitos, Coombs directo negativo Aumento de fragilidad osmótica y al frío Test de EMA Análisis de las proteínas del esqueleto de membrana Estudio genético	Ácido fólico Esplenectomía en casos graves, con buena respuesta Transfusiones
Eliptocitosis congénita y trastornos relacionados	Deficiencia de proteínas de membrana de los hematíes (alfa-espectrina, beta-espectrina, proteína 4.1, glicoforina C)	Anemia leve-grave Ictericia, litiasis biliar Úlceras en extremidades Esplenomegalia	Eliptocitos, esferocitos (forma esferocítica) Aumento de fragilidad osmótica en casos graves Análisis de las proteínas del esqueleto de membrana Estudio genético	Ácido fólico Esplenectomía en casos graves, con buena respuesta Transfusiones
Estomatocitosis hereditaria y trastornos relacionados	Alteraciones en la permeabilidad iónica de la membrana	Anemia moderada-grave (en estomatocitosis y xerocitosis hereditaria)	Estomatocitos (fragilidad osmótica aumentada) Xerocitos (fragilidad osmótica disminuida) Mutación en gen <i>Piezo1</i>	Esplenectomía (resultado variable), en general desaconsejada

EMA: eosina-5'-maleimida.

Clínica

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

En algunas variantes esporádicas de la deficiencia de G6PD, se produce una forma crónica de anemia hemolítica congénita no esferocítica. Sus manifestaciones clínicas son similares a otros procesos hereditarios que mantienen un grado de hemólisis crónico. Además, pueden también desarrollar crisis agudas tras la exposición a agentes oxidantes como los descritos anteriormente.

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

Diagnóstico

La prevalencia de la enfermedad en ciertas poblaciones, así como los antecedentes de exposición a agentes oxidativos y la consecuente clínica de hemólisis intravascular aguda, son los datos característicos para el diagnóstico de la enfermedad. Se confirma mediante la medición de la actividad enzimática de la

G6PD, aunque es conveniente realizarla una vez que se ha superado la crisis aguda, ya que los reticulocitos tienen proporcionalmente una cantidad de enzima mayor (también de otras enzimas como la piruvatocinasa) y pueden ofrecer una medición falsamente normal.

Tratamiento

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

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

Deficiencia de piruvatocinasa

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

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

y dependencia transfusional. Los casos más leves presentan una hemólisis crónica compensada, y solo se transfunden ocasionalmente en caso de infecciones o embarazo.

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

Deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa

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

La **tabla VI** resume las principales características de las enzimopatías congénitas.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad muy infrecuente, con una incidencia aproximada de 1-5 casos por millón de habitantes/año. La edad media de aparición se sitúa entre los 30-50 años. Se caracteriza por hemólisis intravascular y fenómenos recurrentes de trombosis, así como pancitopenia en grado variable.

Fisiopatología

La enfermedad se produce por una proliferación clonal de células progenitoras hematopoyéticas que presentan una mutación somática en el gen *PIG-A*, situado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1), que conduce a la alteración de la síntesis del glucosil-fosfatidil-inositol (GPI), una molécula requerida para el anclaje de numerosas proteínas a la membrana celular, entre las que destacan:

- Proteínas inhibitoras fisiológicas de la activación del complemento, como el factor acelerador de la degradación del complemento (DAF, CD55) y el inhibidor de la lisis de membrana (MIRL, CD59), cuya ausencia produce hemólisis y activación de la hemostasia.
- Importantes moléculas inmunológicas como el CD14, el CD16 y el CD58 (LAF-3).
- Enzimas de membrana como la acetilcolinesterasa, la fosfatasa alcalina granulocítica y la 5-ectonucleotidasa.

El sistema del complemento forma parte de la inmunidad innata o adquirida y su función es defendernos de las infecciones, eliminar restos celulares y complejos inmunes circulantes. Esto lo hace a través de dos mecanismos: disparando la inflamación y señalando o "etiquetando" sustancias patógenas y eliminándolas mediante un mecanismo lítico. Esta etiqueta es la molécula de C3, la proteína más abundante en el plasma tras la albúmina y las inmunoglobulinas, que circula de forma inactiva. Cuando C3 se activa, cambia de conformación estructural y se expone un enlace covalente. Además actúa la convertasa de C3, que escinde C3 en C3a y C3b, y este último se ancla mediante el enlace covalente a la membrana celular que está activando

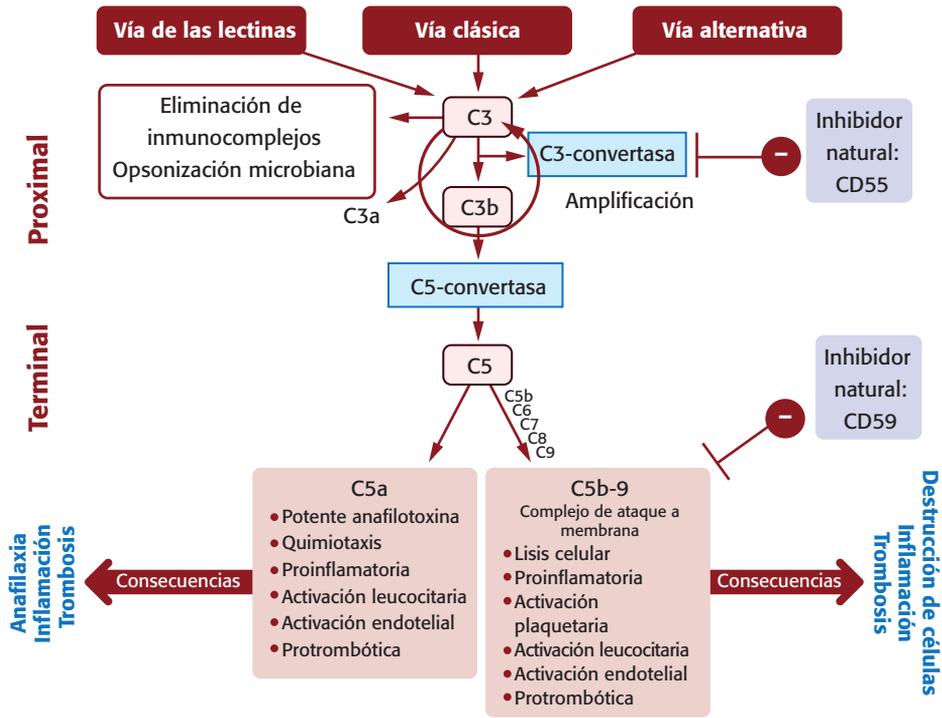
Tabla VI. Fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de las anemias hemolíticas hereditarias por defectos de las enzimas eritrocitarias

Entidad	Mecanismo	Clínica	Hallazgos diagnósticos	Tratamiento
Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa	Deficiencia enzimática de la vía del metabolismo oxidorreductor. Los agentes oxidantes producen desnaturalización de la hemoglobina (cuerpos de Heinz) y destrucción de hematíes por el bazo	Hemólisis agudas, si hay exposición a agentes oxidantes, infecciones, ingesta de habas Anemia hemolítica crónica (excepcional)	Excentrocitos, cuerpos de Heinz Deficiencia de la enzima G6PD Estudio de la mutación en el gen	Evitar sustancias oxidantes y la ingesta de habas frescas Tratamiento de las crisis agudas intravasculares
Deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa	Deficiencia enzimática de la vía del metabolismo nucleotídico	Anemia hemolítica, generalmente compensada Crisis eritroblastopénicas	Punteado basófilo Deficiencia de la enzima pirimidina-5-nucleotidasa Estudio del gen	Esplenectomía en casos graves, con respuesta parcial
Deficiencia de piruvatocinasa	Deficiencia enzimática de la vía de la glucólisis anaerobia	Anemia leve-grave Ictericia, litiasis biliar Úlceras en extremidades Esplenomegalia	Deficiencia de la enzima piruvatocinasa Estudio del gen	Esplenectomía en casos graves, con respuesta parcial Transfusiones crónicas

G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

el complemento. Esto inicia un circuito de amplificación que, cuando supera un umbral, dispara la activación del complemento por la vía terminal con dos consecuencias importantes: la activación de C5 con liberación de C5a, potente molécula proinflamatoria, y la formación de un complejo multiproteico que se fija a la membrana creando un poro y lisando

la célula por un choque osmótico. El sistema complemento es muy eficaz y está muy regulado para evitar una activación descontrolada. Entre las proteínas reguladoras del complemento se encuentran DAF (CD55) y MIRL (CD59). DAF disocia la convertasa C3 y controla el circuito de amplificación de C3b, y MIRL impide que se forme el complejo de ataque a



► **Figura 10.** Sistema del complemento e inhibidores clave en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

la membrana en la vía final. Cuando hay depósito de C3b en la superficie celular, ciertas proteínas reguladoras como DAF o el factor H en plasma son capaces de eliminar esta "etiqueta"; no obstante, siempre hay un poco de escape y, por tanto, de activación del complemento sobre dicha superficie. Es entonces cuando interviene MIRL bloqueando la formación del complejo de ataque a la membrana definitivamente (**fig. 10**).

Las células de los pacientes con HPN no tienen DAF (CD55) ni MIRL (CD59), debido a que les falta su anclaje glicolípido, y, en consecuencia, la sensibilidad de las membranas celulares a la acción lítica del complemento aumenta significativamente. Al faltar DAF, se acumula mucho más C3b, por lo que se dispara el circuito de amplificación y se activa más

la vía lítica de ataque a la membrana, y al faltar CD59, se va a formar una gran cantidad de complejo de ataque a la membrana, que orada la célula y la lisa por choque osmótico.

El estado protrombótico de la HPN tiene una fisiopatología multifactorial. La hemólisis intravascular produce liberación de hemoglobina libre al plasma, que atrapa y consume el óxido nítrico, causando una vasoconstricción periférica, alterando el endotelio vascular y produciendo liberación de radicales libres. Además del daño endotelial, las plaquetas se activan y generan una gran cantidad de microvesículas por un mecanismo de exocitosis. Cuando una célula detecta que el complejo de ataque se está depositando sobre ella, la célula trata de englobar dicho complejo de ataque y eliminarlo, y

Capítulo 5

para ello genera vesículas de exocitosis que exponen las partes internas de las membranas celulares, que a su vez activan el sistema de la coagulación. Pero también existen otros mecanismos implicados, como la formación de potentes moléculas proinflamatorias (C5a y C5b), activadores de los neutrófilos y fagocitos, que generan gran cantidad de elastasa, la cual a su vez genera más C5a en otro circuito de amplificación que dispara la in-

flamación y favorece la trombosis. Otros defectos de moléculas ancladas a la célula por el GPI conducen a una alteración en la fibrinólisis, que es otro factor adicional para el estado protrombótico.

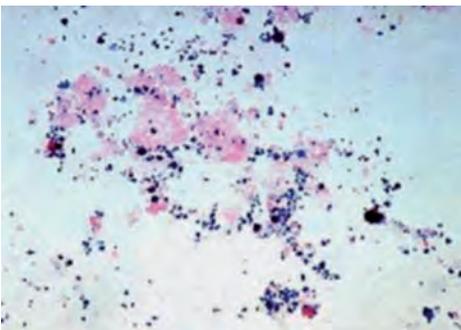
Clínica

El cuadro clínico es variable en función de la expansión del clon HPN, existiendo casos con poca sintomatología y otros muy graves e incapacitantes. El comienzo suele ser insidioso y la enfermedad tiene un curso crónico, con brotes recurrentes. La supervivencia media sin tratamiento es de 10-15 años tras el diagnóstico.

- **Hemólisis intravascular.** Los pacientes presentan un cuadro de anemia hemolítica crónica (astenia, palidez, subictericia, esplenomegalia), con crisis de hemólisis aguda asociadas a infecciones intercurrentes, estrés, cirugía, menstruación o ejercicio intenso. Estas crisis agudas, generalmente de hemólisis intravascular, se caracterizan por dolor lumbar y hemoglobinuria (orinas oscuras, de color "coca-cola" (**fig. 11**)). La hemoglobinuria se produce en una cuarta parte de los pacientes. Las exacerbaciones nocturnas se deben al incremento de la hemólisis durante el sueño por la acidificación del suero asociada a la ralentización de la función respiratoria. La hemólisis crónica se demuestra mediante una hemosiderinuria persistente en el sedimento de orina, detectable por la tinción de Perls (**fig. 12**), que hace que los pacientes padezcan un estado de ferropenia asociado que puede agravar más la anemia.
- **Trombofilia.** Las complicaciones trombóticas son frecuentes y suponen la principal causa de mortalidad en pacientes con HPN. Las trombosis sue-



► **Figura 11.** Hemoglobinuria: la orina puede ser roja o color "coca cola".



► **Figura 12.** Tinción de Perls que muestra hemosiderina en la orina.

len ser recurrentes y afectan preferentemente al territorio venoso en lugares inusuales, como las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), la vena porta o las mesentéricas, provocando un dolor abdominal intenso.

- *Citopenias y fracaso medular.* Existe una estrecha relación entre la HPN y la aplasia medular. De hecho, la mayoría de los pacientes con HPN presentan citopenias de grado variable en el curso de su evolución, y hasta un 25% pueden desarrollar una aplasia medular secundaria. En sentido inverso, los pacientes con aplasia medular pueden presentar un pequeño clon HPN a su diagnóstico o durante su evolución. En contraste con la HPN, en la aplasia medular nunca hay esplenomegalia, suelen existir alteraciones citogenéticas específicas y los datos de hemólisis son menos manifiestos (véase capítulo 9).
- *Otras manifestaciones clínicas.* Más de la mitad de los pacientes con HPN desarrollan cierto grado de insuficiencia renal crónica que suele ser progresiva y requerir diálisis. Tampoco es raro que desarrollen hipertensión pulmonar grave y afectación del músculo liso. La depleción de óxido nítrico secundaria a la hemoglobinemia crónica ocasiona disfagia, espasmos esofágicos, disfunción eréctil, dolor abdominal y típicamente una profunda astenia, muy invalidante.

Diagnóstico

Los datos analíticos de hemólisis intravascular dependerán de la gravedad de la misma. Se puede detectar hemoglobinuria (fig. 11), y si la hemólisis no es muy intensa, mediante tinción de Perls

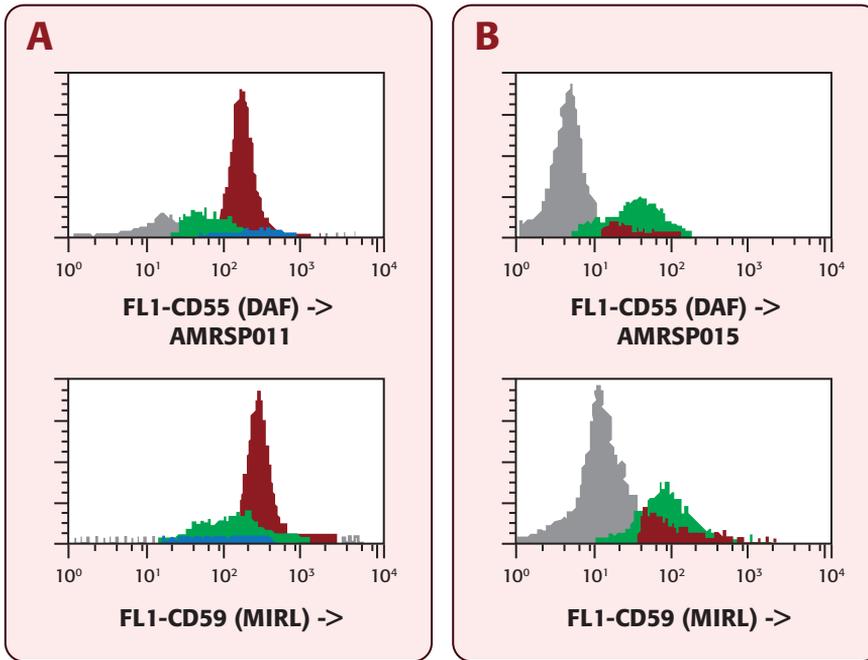
se identificará hemosiderinuria (fig. 12). La anemia suele ser moderada o grave, con un ligero descenso de leucocitos y plaquetas y aumento de reticulocitos. La LDH estará elevada y suele ser paralela al grado de hemólisis intravascular, así como el descenso de la haptoglobina y el aumento de bilirrubina indirecta.

Hasta hace poco tiempo, el diagnóstico se realizaba con la prueba de acidificación del suero o test de Ham y la prueba de la sucrosa, pero actualmente el método de elección para el diagnóstico de la HPN es la citometría de flujo de alta sensibilidad, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas ancladas por GPI en los hematíes (CD55, CD59) y en los leucocitos (CD14, CD16, CD24).

Para el diagnóstico de HPN se requiere demostrar la deficiencia de al menos dos proteínas ancladas a GPI en al menos dos poblaciones celulares diferentes. Habitualmente se estudian dos anticuerpos contra proteínas GPI de los hematíes (CD55 y CD59, fig. 13), de los neutrófilos (CD16, CD24) o de los monocitos (CD14). También se utiliza el FLAER, una protoxina de *Aeromonas hydrophila* inactiva que tiene una alta afinidad por los anclajes GPI de los leucocitos.

Con estas técnicas se detecta hasta aproximadamente un 1% de células HPN, y se pueden diferenciar poblaciones que tienen una ausencia completa de proteínas GPI (células HPN tipo III), deficiencia parcial (células HPN tipo II) o expresión normal de proteínas GPI (células HPN tipo I). La proporción de hematíes HPN es variable, y en un mismo paciente pueden coexistir varias poblaciones de HPN.

Otros estudios importantes para el diagnóstico son el aspirado de médula ósea, que debe incluir la tinción de Perls y el análisis citogenético, además de la citometría. También debe realizarse el



► **Figura 13.** Expresión de proteínas ancladas por GPI (CD55, CD59). A. Expresión positiva de CD55 y CD59 (pico rojo) en neutrófilos de un control sano. B. Expresión negativa de CD55 y CD59 (pico gris) en la mayoría de los neutrófilos de un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna, y solo una pequeña proporción (pico rojo) expresan CD55 y CD59. GPI: glucosil-fosfatidil-inositol.

estudio del metabolismo del hierro y otras pruebas para determinar el grado de afectación sistémica, como el estudio de la función renal, la ecografía abdominal y cardíaca, y una angio-TC pulmonar si hay sospecha de hipertensión pulmonar por la clínica o por elevación del pro-BNP (pro péptido natriurético cerebral N-terminal).

Tratamiento y pronóstico

La HPN es una enfermedad grave, aunque su evolución clínica y su pronóstico son muy variables y dependen de la intensidad del defecto en el clon HPN. Muy pocos pacientes fallecen en los primeros meses del diagnóstico. El curso típico es en brotes, y existen casos en

los que hay remisión espontánea, pero es más frecuente la evolución a aplasia medular, leucemia aguda o síndrome mielodisplásico. Complicaciones tromboticas graves, como el síndrome de Budd-Chiari, ensombrecen el pronóstico de la enfermedad.

El principal objetivo del tratamiento de la HPN es reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones sistémicas de la enfermedad. Para minimizar las complicaciones es necesario un tratamiento de soporte basado en tres pilares:

- Hiperhidratación y transfusión de concentrados de hematíes lavados en caso de anemia sintomática y episodios agudos de hemoglobinuria.

Tabla VII. Indicaciones para el tratamiento con eculizumab

- Anemia hemolítica intravascular crónica con valores de LDH 1,5 veces por encima del límite superior normal (LSN) y sintomatología clínica debida a anemia hemolítica, pudiendo manifestarse, entre otros síntomas, como una importante afectación de la calidad de vida
- Trombosis atribuible a HPN
- Insuficiencia renal crónica atribuible a HPN o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda
- Requerimiento transfusional regular debido a hemólisis
- Insuficiencia pulmonar: disnea y/o dolor torácico que provoquen una limitación de la actividad normal (New York Heart Association clase III o IV) y/o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar cuando hayan sido excluidas otras causas de la misma
- Afectación del músculo liso: episodios recurrentes de dolor intenso (abdominal, lumbar o espasmo esofágico con historia de disfagia) que requieran hospitalización o toma habitual de analgésicos opioides, cuando se hayan descartado otras causas
- Embarazo, dado el alto riesgo trombotico que representa, mayor aún en una paciente con HPN, tanto para la madre como para el feto, y la evidencia a favor de eculizumab para su prevención en la gestación. Su uso deberá valorarse de forma individualizada

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LDH: lactatodeshidrogenasa.

- Administración de suplementos de ácido fólico y hierro cuando sean deficitarios.
- Profilaxis antitrombótica y tratamiento anticoagulante de las trombosis.

Desde el año 2007 se dispone de un tratamiento específico para controlar la hemólisis en pacientes con HPN sintomática, el eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la fracción C5 del complemento, con lo que impide la activación del complemento terminal y por tanto la hemólisis. El eculizumab mejora la hemólisis, las necesidades transfusionales, los

síntomas derivados de la depleción de óxido nítrico, la astenia, la insuficiencia renal y la hipertensión pulmonar. También ha demostrado una disminución del riesgo de trombosis y, lo que es más importante, mejora la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. Las indicaciones aprobadas para el uso del eculizumab se recogen en la **tabla VII**.

El trasplante de médula ósea alogénico es el único tratamiento potencialmente curativo, pero, dada la elevada morbimortalidad del procedimiento, debe plantearse solo en los pacientes jóvenes con mala evolución a pesar del tratamiento con eculizumab o con aplasia medular grave asociada.

6

HEMOGLOBINOPATÍAS. TALASEMIAS

F. A. González Fernández, G. Martín Núñez

Introducción. Estructura de la hemoglobina humana normal. Trastornos de la hemoglobina. Patogenia de las hemoglobinopatías y de las talasemias. Hemoglobinopatía S. Síndromes talasémicos

INTRODUCCIÓN

Los trastornos congénitos de las hemoglobinas (Hb) pueden clasificarse en dos grandes grupos: talasemias, en las que existe una disminución o ausencia de síntesis de al menos una de las cadenas de globina que forman la Hb pero la cadena sintetizada es normal (trastorno cuantitativo), y hemoglobinopatías estructurales, en las que se produce la síntesis en cantidades normales de una cadena de globina anormal (trastorno cualitativo).

Constituyen las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. De hecho, se estima que cerca del 5% de la población mundial es portadora de una alteración en la síntesis de la hemoglobina. Y el 2,4 por mil de los nacimientos en el mundo va a presentar una de estas alteraciones sintomáticas. No obstante, la incidencia es muy variable de unas regiones a otras, con algunos países, como los norteamericanos, donde su prevalencia es muy baja y otros donde son tan comunes que la mayoría de la población son portadores de al menos una de estas alteraciones.

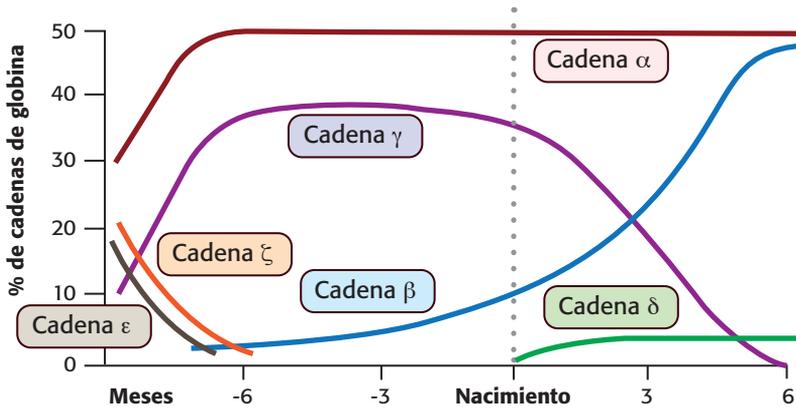
Los desplazamientos de la población mundial cada vez más habituales en nuestros días hacen que trastornos que eran muy raros en nuestro medio sean cada vez más frecuentes en la práctica clínica diaria. El número de estas alteraciones descritas se incrementa cada día, aunque la gran mayoría no afectan a la salud del individuo en estado heterocigoto. La evaluación clínica de los pacientes, el análisis directo del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el análisis estructural de las variantes de la Hb han sido fundamentales para la comprensión de estas hemopatías.

ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA HUMANA NORMAL

Todas las Hb humanas tienen una estructura básica similar (véase *fig. 9, capítulo 1*): dos pares de cadenas polipeptídicas de globina idénticas, cada una de las cuales se asocia a una porfirina que contiene hierro (grupo hemo). Cada molécula de hemo se asocia a una subunidad de globina, a nivel de un residuo de histidina.

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

La síntesis de las diferentes cadenas va cambiando a lo largo del desarrollo, de manera que las Hb presentes durante la vida embrionaria y fetal son diferentes de las del adulto (**fig. 1**). En la **tabla I** se exponen las Hb humanas más importantes y sus características. El conocimiento de la secuencia de aparición de las cade-



► **Figura 1.** Síntesis de las cadenas de globina durante el desarrollo prenatal y neonatal.

Tabla I. Características de las hemoglobinas humanas

Cadenas de globina		% en el adulto	Aumenta	Disminuye
Hb A	$\alpha_2 \beta_2$	95-97		
Hb A ₂	$\alpha_2 \delta_2$	0,5-3,5	β -talasemia Anemia megaloblástica	Déficit de hierro Anemia sideroblástica
Hb F	$\alpha_2 \gamma_2$	< 1	β -talasemia "Estrés medular"	
Hb H	β_4	0	α -talasemia	
Hb Bart	γ_4	0	α -talasemia	
Hb Gower I	$\zeta_2 \epsilon_2$	0	Embrión	
Hb Gower II	$\alpha_2 \epsilon_2$	0	Embrión	
Hb Portland	$\zeta_2 \gamma_2$	0	Embrión	

nas de globina nos ayuda a comprender por qué una hemoglobinopatía de cadenas α o γ se manifiesta en el momento del nacimiento, mientras que las de cadena β no se manifiestan hasta los primeros meses de vida posnatal.

Hemoglobinas embrionarias

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

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

Hemoglobina fetal ($\alpha_2 \gamma_2$)

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

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

Hemoglobina del adulto

Hay también dos subtipos de Hb del adulto:

- **Hb A** ($\alpha_2 \beta_2$): es la principal del adulto y está constituida por dos cadenas α y dos cadenas β , que se sinte-

tizan en los eritroblastos (65%) y en los reticulocitos (35%).

- **Hb A₂** ($\alpha_2 \delta_2$): en la electroforesis de la Hb del adulto normal hay una pequeña porción no superior al 3% que no emigra con el componente principal y permanece muy próxima al punto de origen. Esta fracción ha sido denominada A₂, y está constituida por dos cadenas α y dos cadenas δ .

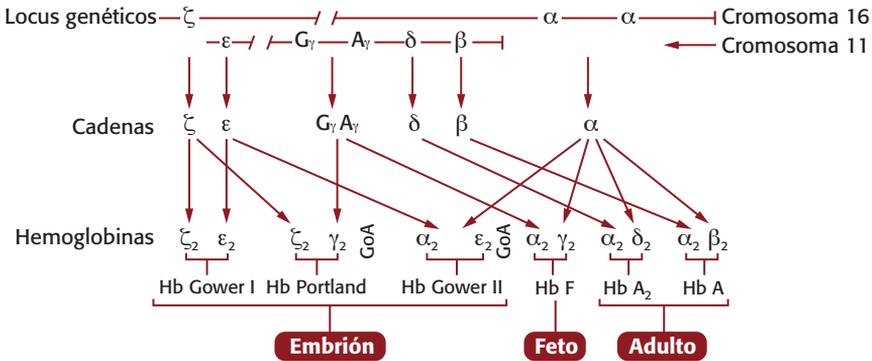
Debido a la alta proporción de Hb A en el adulto (96%), los trastornos que afectan a la síntesis de cadenas γ o δ tienen pocas consecuencias clínicas en él.

TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

De forma genérica, los trastornos de la Hb se denominan *hemoglobinopatías* que incluyen las hemoglobinopatías estructurales y los síndromes talasémicos. El término *hemoglobinopatía* suele emplearse más para las alteraciones estructurales.

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

Los individuos normales heredan dos genes para la cadena β y δ , y cuatro genes para la cadena γ y α (**fig. 2**). Los genes para las cadenas ϵ , γ , δ y β ocupan locus adyacentes en el *cluster* β , situado en la zona telomérica del brazo corto del cromosoma 11. Los genes α y ζ se localizan en el *cluster* α , situado cerca del telómero del brazo corto del cromosoma 16 (**fig. 2**). En cada *cluster* existe una región reguladora, que en el caso del *cluster* α se denomina HS-40 y se sitúa unas 40 kb 5' del gen ζ , y en el *cluster* β esta región recibe el nombre β -LCR (locus control región) y se encuentra situado 5' al gen ϵ a unos 20 kb. Estas regiones son necesari-



► **Figura 2.** Control genético de la hemoglobina humana.

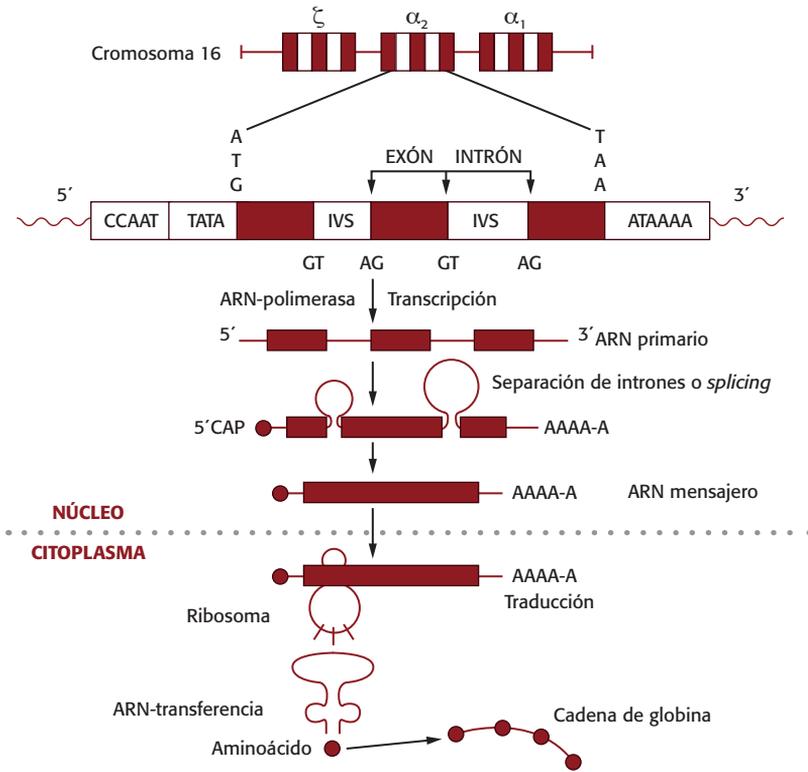
rias para que se expresen los genes, de forma que mutaciones o deleciones en estas regiones pueden determinar que no se sintetice la cadena a pesar de que el gen se encuentre intacto.

Cada gen de globina está compuesto por tres exones, dos intrones y dos extremos 5' y 3' UTR (regiones no traducidas, del inglés *untranslated region*) que se transcriben y no se traducen. El primer paso de la transcripción del ADN a ácido ribonucleico (ARN) es la unión al primero de la enzima ARN-polimerasa. Esto se realiza al nivel de la denominada *región promotora*, que posee dos secuencias de nucleótidos (*TATA box* y *CCAAT box*), esenciales para iniciar la transcripción del ADN. Las mutaciones a este nivel alteran la transcripción, y son la causa de las talasemias. La efectividad de los promotores puede ser incrementada por otras secuencias denominadas "favorecedoras". En el extremo 3' UTR del ADN se encuentra la secuencia ATAAAA, que proporciona la señal para el final de la transcripción. El ARN así formado o primario debe madurar y deshacerse de los intrones no codificantes en un complejo procesamiento denominado *splicing*. Las zonas de rotura para el *splicing* vienen marcadas por parejas

de nucleótidos precisos (GT o AG). Otros cambios son la formación de la región CAP (5' UTR), que señalará el inicio de la traducción y el poli-A en el final. Todo ello da lugar al ARN mensajero (ARNm) maduro, que pasa del núcleo al citoplasma y es traducido en los ribosomas con el resultado final de la formación de la cadena de globina (**fig. 3**).

La herencia de las Hb anormales sigue la genética mendeliana clásica. Si los dos progenitores son heterocigotos para una variante de Hb, el 25% de los hijos serán homocigotos, el 25% serán normales y el 50% portadores. A veces, el individuo hereda dos variantes diferentes de la cadena β , una de cada progenitor (estado doble heterocigótico). También la patología del gen β se puede asociar con α -talasemia, que por lo general influye positivamente en la expresión clínica de la hemoglobinopatía.

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



► **Figura 3.** Mecanismo de síntesis de las cadenas de globina.

codón del ADN (mutación puntual) que determina una alteración en el mensaje genético y la sustitución de un Aa en la cadena de la globina. Con menos frecuencia se producen adiciones de nucleótidos (inserciones) o pérdidas (delecciones); también son menos comunes la sustitución de varios Aa, o la ausencia de alguno de ellos en la cadena de globina.

PATOGENIA DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS Y DE LAS TALASEMIAS

Hemoglobinopatías estructurales

Las hemoglobinopatías tienen una nomenclatura especial que se basa en asignarles un nombre decidido por su

descubridor, seguido del lugar y tipo del Aa sustituido así como la posición que ocupa en la hélice de la globina. Así la Hb S se designaría como $\beta_6(A_3)$ Glu-Val. Al principio se utilizaron las letras del alfabeto de una forma ordenada reservándose la A para la fracción mayor de la Hb del adulto, F para la predominante en el feto y S para la causante de la enfermedad falciforme (*sickle*), Hb C, E, D, etc., hasta que se agotaron.

Las alteraciones estructurales de la cadena β son más frecuentes que las de la α , y entre las primeras se encuentran las tres variantes de mayor prevalencia: Hb S, Hb C y Hb E. La Hb S y la Hb C predominan en individuos de raza negra aunque también se observan en blancos europeos, y la Hb E en el sudeste asiático.

La consecuencia final de la mutación es, en la mayoría de los casos, una alteración de las propiedades fisicoquímicas de la Hb, que dependiendo del Aa mutado y de la posición que ocupe en la configuración espacial de la molécula, cambiarán sus propiedades físicas, que se manifestarán como: alteraciones en la movilidad electroforética (Hb S, Hb C, Hb J, Hb D, Hb E), polimerización intracelular (Hb S, Hb C), alteración de su afinidad por el oxígeno (Hb Chesapeake, Hb Kansas), inestabilidad de la molécula (Hb inestables) o acumulación de metahemoglobina, con diferente expresión clínica, hemólisis, poliglobulia, etc.

Polimerización de las moléculas de hemoglobina

Algunas variantes de la Hb como la Hb S, al desoxigenarse, polimerizan y forman estructuras insolubles-cristalinas alargadas denominadas *cuerpos tactoides*, que alteran la forma de los hematíes y confieren una gran rigidez a su membrana, lo que favorece la obstrucción de la microcirculación capilar. La Hb C también se agrega en condiciones de hipoxia, ocasionando alteraciones de la forma del hematíe (dianocitosis), pero la hemólisis suele ser muy moderada y no se producen las crisis vasooclusivas de la Hb S.

Alteración de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno

En ocasiones, la sustitución de algún Aa de la cadena de globina provoca un aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno, lo que dificulta su liberación tisular y, como consecuencia de la hipoxia generada, cursa con poliglobulia familiar (Hb San Diego). El diagnóstico se hace evidente al realizar una curva de disociación de la Hb, que estaría desviada hacia la izquierda, y medir la P50, que estaría disminuida.

Inestabilidad de la molécula de hemoglobina

Algunas alteraciones estructurales implican cambios en lugares esenciales para la estabilidad molecular, que se desnaturaliza y precipita en forma de agregados (cuerpos de inclusión). Son fácilmente visibles con tinciones especiales (azul de cresil brillante) y provocan diferentes grados de hemólisis crónica, a veces desencadenada o agravada por infecciones o por la ingesta de sustancias oxidantes (sulfamidas). Se han descrito más de 100 variantes, de las cuales la Hb Köln es la más frecuente.

Acumulación de metahemoglobina

Cuando la sustitución del Aa condiciona una disminución de la afinidad por el oxígeno de la Hb, esta se encuentra desoxigenada y determina la aparición de cianosis. En otras situaciones los cambios reemplazan las histidinas proximales o distales, lo que trae como consecuencia que el átomo de hierro del hemo no se reduzca al estado ferroso y se mantenga en la forma férrica: metahemoglobina (Hb M). Dado que esta Hb no puede ligar oxígeno, el estado homocigoto es incompatible con la vida. En el estado heterocigoto, la Hb M constituye aproximadamente el 40% del total de Hb, y la cianosis también es la manifestación clínica fundamental.

Talasemias

La disminución o ausencia de síntesis de una cadena de globina en las talasemias va a determinar, por un lado, una menor hemoglobinización de los precursores eritroides y hematíes maduros, que va a condicionar la existencia de microcitosis e hipocromía, que constituyen una característica y un marcador diagnóstico

de la enfermedad. Por otro lado, se va producir un desequilibrio entre las cadenas deficitarias y no deficitarias, precipitando las cadenas no deficitarias, las cuales van a interactuar con las proteínas de la membrana produciendo su desestructuración, lo que constituye el factor más importante en la anemia. Así, en el caso de la β -talasemia, las cadenas α sobrantes o en exceso son muy inestables, por lo que van a precipitar precozmente en los precursores eritroides en la médula ósea induciendo su apoptosis, lo que va a condicionar un importante componente de eritropoyesis ineficaz. Sin embargo, en la α -talasemia, las cadenas en exceso β y γ son algo más estables y, por tanto, se pueden agrupar en homotetrámeros hemoglobínicos no funcionales, conocidos como Hb H y Hb Bart, respectivamente. Estos tetrámeros pueden precipitar más tardíamente en el hematíe maduro como cuerpos de inclusión fuera de la médula, y así el grado de eritropoyesis ineficaz es mucho menor, existiendo un componente de hemólisis mucho mayor que en la β -talasemia.

Hemoglobinopatías talasémicas

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

Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

La persistencia de Hb F en el adulto tiene mecanismos moleculares diferentes. Puede ser debida a grandes deleciones de los genes β y δ con la pérdida de zonas reguladoras intergénicas (silenciadoras) de la expresión de los genes γ , a mutaciones puntuales en los promotores

de estos genes γ , o a mutaciones en otros determinantes fuera del locus o *cluster* β , como las mutaciones en el 2 intrón del gen *bcl11A*, situado en el brazo corto del cromosoma 2, o las mutaciones (polimorfismos) en la zona intergénica entre el gen *HBS1L* y el gen *MYB*, situada en el brazo largo del cromosoma 6.

Hemoglobinopatías adquiridas

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

HEMOGLOBINOPATÍA S

Utilizamos el término de *hemoglobinopatía S* o *trastorno falciforme* para referirnos a toda condición en la cual un individuo es portador de la mutación del gen de la Hb S en al menos uno de sus genes de globina β . Si el otro gen β es normal (portador heterocigoto de la mutación, S/A), el individuo tiene lo que se denomina *rasgo falciforme*, una condición benigna que no es una enfermedad. Pero si ese otro gen β es portador de otra mutación, que puede ser una Hb S (homocigoto, S/S), talasemia β (S/ β tal), Hb C (S/C) u otras (doble heterocigoto), cuya combinación causa falciformación, es lo que denominamos *enfermedad falciforme (EF)*, *drepanocitosis* o *anemia de células falciformes (ACF)*, cuyo fenotipo clínico es diferente dependiendo de que la falciformación sea más o menos potenciada por la mutación coheredada (**tabla II**).

La hemoglobinopatía S es la más frecuente en el mundo, afecta al 8% de la población negra americana y al 25% de la africana en su forma heterocigota, y, con menor frecuencia, puede observarse

Tabla II. Cuadros de enfermedad falciforme

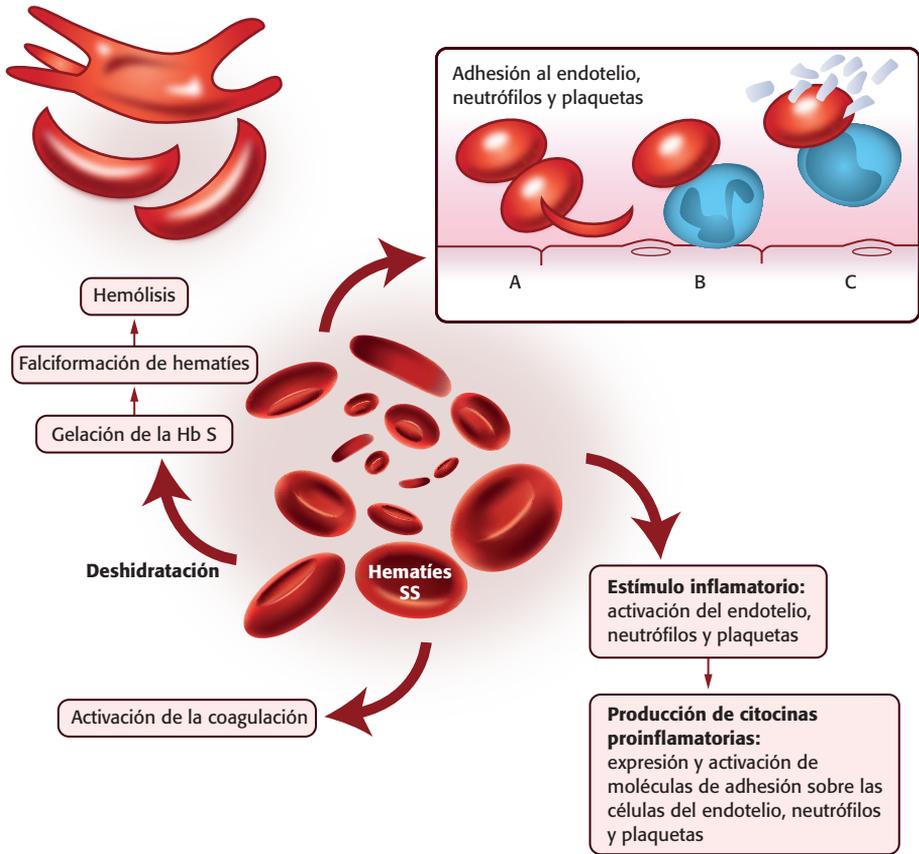
Tipo	% Hb S	Gravedad clínica
Hemoglobinopatía S heterocigota (rasgo falciforme)	30-50	0/+
Hemoglobinopatía S homocigota (anemia de células falciformes)	85	+++ /++++
Hb S/ β -talasemia	80	+++
Hb S/Hb C	50	+ /++
Hb S/Hb D	30	++ /+++
Hb S/Hb F	70	+ /++

en los países del Mediterráneo (no necesariamente en personas de raza negra), donde la incidencia se está incrementando como consecuencia de los fenómenos migratorios. La distribución geográfica mundial mantiene un paralelismo con las zonas de mayor presencia de paludismo, pues parece que los portadores heterocigotos tienen una cierta protección frente a la malaria, lo que les conferiría una ventaja evolutiva.

La hemoglobinopatía S se transmite de forma autosómica codominante. Su base genética estriba en la sustitución de una única base, la tiamina por la adenina, en el codón sexto del gen de globina β , lo que provoca el cambio de un único Aa, el glutámico (GAG) por la valina (GTG) en la sexta posición de la cadena β de globina. La consecuencia es la formación de la Hb S, o $\beta_6(A_3)$ Glu-Val, que al desoxigenarse polimeriza y se dispone en estructuras rígidas alargadas que hacen que el hematíe adopte forma de hoz (en inglés *sickle*) (figs. 4 y 5).

La rigidez de los hematíes falciformes aumenta la viscosidad sanguínea y provoca obstrucción en la circulación capilar (crisis vasooclusivas). Pero, además, los

hematíes son anormalmente adhesivos, y a través de la interacción con múltiples células sanguíneas (neutrófilos, monocitos y plaquetas) y del sistema inmune, promueven inflamación, obstrucción vascular y daño del endotelio provocando múltiples alteraciones que afectan a la mayor parte de los órganos vitales. Especialmente los neutrófilos han tomado un protagonismo en la génesis de las crisis vasooclusivas, pues a través de su propiedad de liberación extracelular controlada de ADN e histonas del núcleo de los neutrófilos activados –NETs (*DNA neutrophil extracellular traps*)–, se agregan con hematíes y células endoteliales desencadenando una cascada de interacciones en diferentes etapas, lo que contribuye a la vasculopatía. La hemólisis crónica que se genera por el daño de la membrana eritrocitaria provocada por los tactoides insolubles libera hemoglobina a la circulación, desencadenando fenómenos inflamatorios y consumo de óxido nítrico, responsable del estrés oxidativo y de la liberación de micropartículas cargadas de hemo. Por todo ello, la enfermedad falciforme se considera una enfermedad inflamatoria crónica en la que células no



► **Figura 4.** Fisiopatología de la hemoglobinopatía S. Los hematíes falciformes (SS) se deshidratan fácilmente, incrementando la tendencia a polimerizar de la Hb S cuando está desoxigenada. El daño oxidativo sobre las proteínas de la membrana altera su elasticidad y aumenta su adhesión a las células endoteliales, neutrófilos, monocitos y plaquetas, formando agregados que activan en cascada las vías inflamatorias, lo que determina crisis oclusivas, hemólisis y activación de la coagulación.

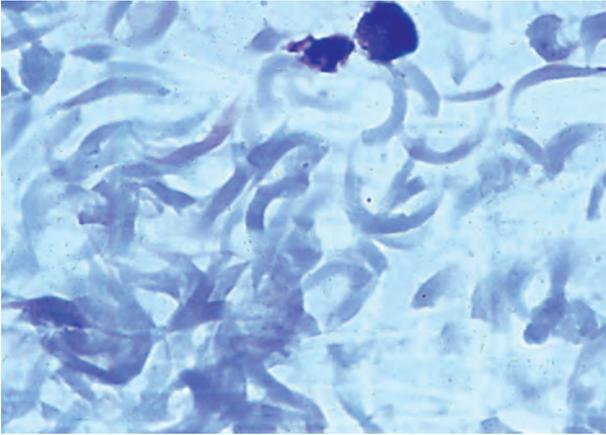
Adaptada de: Telen MJ. Blood. 2016.

afectadas por la mutación tienen un importante papel en la fisiopatología de la misma, lo que ha abierto nuevas vías para su tratamiento (fig. 4).

La identificación de la Hb S se basa en poner de manifiesto la modificación de su carga eléctrica originada por la mutación o provocando *in vitro* la falciformación de los hematíes (figs. 5 y 6).

Rasgo falciforme o rasgo drepanocítico

Como hemos comentado, los portadores del rasgo falciforme son sujetos asintomáticos en los que excepcionalmente, en condiciones de hipoxia, infecciones o deshidratación, a veces como consecuencia del ejercicio físico extre-



► **Figura 5.** Hematíes en forma de hoz o drepanocitos en la anemia de células falciformes. Prueba de falciformación.

mo, puede producirse falciformación *in vivo* causando alguna manifestación clínica como hematuria, pero en ocasiones se ha relacionado con situaciones graves.

El hemograma es normal. Las pruebas de escrutinio para falciformación son positivas. La electroforesis de Hb demuestra el 55-60% de Hb A y el 30-50% de Hb S. La actitud frente a estos pacientes, además del consejo genético, es educarlos de forma que eviten situaciones que produzcan hipoxia tisular o deshidratación importante (por ejemplo, ejercicio extenuante a grandes alturas), e insistir en que ellos no tienen una enfermedad, y solo la necesidad de tomar las precauciones citadas.

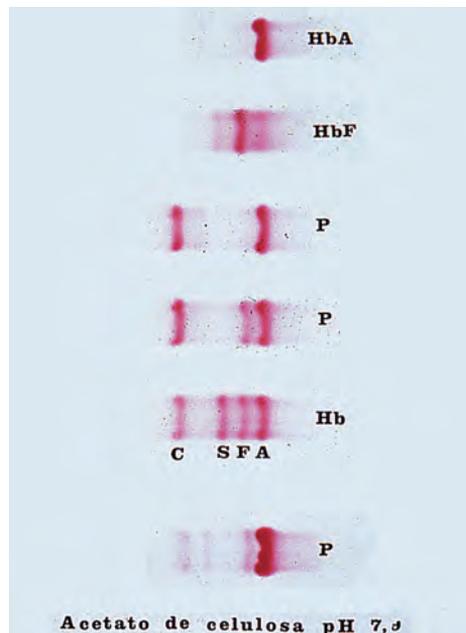
Enfermedad falciforme.

Drepanocitosis. Anemia de células falciformes

En general, el sujeto homocigoto para Hb S permanece asintomático hasta la segunda mitad del primer año de vida, dado que en el periodo fetal y posnatal inmediato el porcentaje de Hb F es suficiente como para atenuar la falciformación.

Clínica

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes son múltiples y heterogé-



► **Figura 6.** Electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa a pH alcalino. Movilidad electroforética de las Hb A, F, S y C. La letra P indica la electroforesis de dos pacientes.

neas, y su gravedad puede variar entre pacientes con el mismo genotipo. Como regla general, los individuos homocigotos (S/S) y talasemia S/ β^0 tienen un fenotipo más grave que aquellos con S/C

o talasemia β^+/S . La clínica principal es consecuencia de la hemólisis y fenómenos vasooclusivos, que provocan dolor agudo y crónico, isquemia tisular e infartos. El síndrome anémico es moderado, en general bien compensado, ya que la Hb S cede el oxígeno a los tejidos más fácilmente que la Hb A. La variedad de sintomatología la agrupamos para su estudio en fenómenos agudos en forma de crisis y los cuadros crónicos (**tabla III**).

Manifestaciones agudas

Pueden aparecer a partir de los 4 meses, pero son más frecuentes después de los 4 años. Son fenómenos muy graves que ponen en riesgo la vida del paciente y requieren una atención urgente.

- *Crisis oclusivas*. Son las más frecuentes y pueden afectar a todos los órganos de los pacientes. En los niños suelen ser desencadenadas por infecciones, mientras que no siempre se demuestra causa previa en los adultos, que a veces la relacionan con el frío, el viento o la humedad.
- *Dolor vasooclusivo*. Su comienzo es repentino y atribuible a la obstrucción de la microcirculación por la falciformación. La vasooclusión más frecuente se produce a nivel óseo y articular, causando un dolor intensísimo y signos inflamatorios, cuadro que simula una fiebre reumática o una artritis séptica. Los signos radiológicos de isquemia e infarto, que van produciendo la lesión ósea, aparecen una vez resuelta la crisis. La localización puede ser muy variada, siendo muy característico el síndrome de la mano y del pie (dactilitis) por la oclusión de los pequeños vasos de manos y pies, que se ve exclusivamente en niños muy pequeños, con una edad inferior a 4 años. El dolor debe ser valorado rápidamente y no retrasar el inicio de la analgesia.
- *Crisis cerebrales*. Existe un alto riesgo de ictus. Sin tratamiento, hasta un 11% de los pacientes con enfermedad falciforme podrían sufrir un ictus antes de los 20 años, y un 25% antes de los 40. La prevención primaria para reducir el riesgo del primer ictus se basa en la detección precoz de anomalías circulatorias cerebrales con el empleo regular de la ecografía doppler transcraneal para medir la velocidad de circulación cerebral. Velocidades superiores a 200 cm/s tienen un 40% de riesgo de ictus en los siguientes 3 años desde su detección, mientras que el riesgo es inferior al 2% en los pacientes con velocidades normales (menos de 170 cm/s). Los niños con riesgo reciben transfusiones profilácticas crónicas, y algunos, cuando se normalizan, cambian a hidroxiurea o son valorados para trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los que ya han tenido un ictus se mantienen con las transfusiones crónicamente. Otras alteraciones importantes son los ataques isquémicos transitorios y los infartos silentes, que son asintomáticos y solo se detectan con técnicas de neuroimagen, pero que pueden causar morbilidad neurocognitiva importante.
- *Crisis pulmonares*. La circulación por la arteria pulmonar tiene una baja tensión de oxígeno y un flujo lento, lo que facilita la falciformación. Se observan diferentes complicaciones agudas y crónicas, entre las que destaca el *síndrome torácico agudo*, proceso que en general requiere hospitalización por su gravedad. Cursa con fiebre, taquipnea, dolor torácico, leucocitosis, dificultad respiratoria e infiltrados pulmonares. El desenca-

Tabla III. Manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad falciforme

	Agudas	Crónicas
Dolor	Episodios de dolor vasooclusivo agudo, síndrome torácico agudo	Dolor de infartos tisulares, osteonecrosis y úlceras
Infecciones	Sepsis, neumonía, meningitis	Úlceras en las piernas, osteomielitis
Anemia	Crisis aplásicas, crisis de secuestación esplénica, crisis hiperhemolíticas	Anemia hemolítica crónica
Hemostasia	Tromboembolismo venoso	
Sistema nervioso central	Ictus isquémicos y hemorrágicos, isquemia aguda transitoria	Infartos cerebrales silentes, deterioro cognitivo
Pulmón	Síndrome torácico agudo, asma, embolias grasas, tromboembolismo pulmonar	Hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Riñón	Infartos renales, hematuria, toxicidad con la medicación, fallo renal y síndrome nefrótico agudo	Hipertensión, fallo renal crónico, tubulopatías, diabetes insípida neurogénica, carcinoma medular renal
Huesos	Dactilitis, necrosis avascular	Osteoporosis, osteomielitis
Cardíacas	Infarto de miocardio, arritmias, disfunción autonómica	Disfunción diastólica, fallo cardíaco, sobrecarga férrica en transfundidos
Hepatobiliares	Crisis de secuestación hepática, colecistitis, colestasis intrahepática	Litiasis biliar
Bazo	Crisis de secuestación esplénica, infartos esplénicos	Atrofia esplénica, hipofunción y riesgo infeccioso
Oculares	Oclusión de la arteria retiniana, desprendimientos de retina	Retinopatía proliferativa (más frecuente en doble heterocigotos S/C)
Obstétricas	Complicaciones fetales y maternas durante el embarazo	
Genitourinarias	Priapismo	Disfunción eréctil
Endocrinas		Retardos de la pubertad y dificultades en el crecimiento

denante es multicausal, desde infecciones a fenómenos tromboembólicos o embolismo graso.

- *Crisis abdominales.* Cuadros de abdomen agudo, atribuibles a infartos de mesenterio, a veces difíciles de diferenciar del cólico biliar.

Los pacientes con enfermedad falciforme tienen una anemia hemolítica crónica compensada, en la que pueden influir otros factores que la empeoran, como una producción inadecuada de eritropoyetina por enfermedad renal, deficiencias de folato u otras carencias. Pero en ocasiones se produce una caída brusca en los niveles de Hb que puede ser causada por:

- *Crisis aplásicas.* Son más frecuentes en la infancia como consecuencia de infecciones virales, especialmente por parvovirus B19, o de la exposición a fármacos. En estos pacientes se produce una caída brusca de la Hb con disminución de los reticulocitos. La depleción de folatos secundaria al consumo por la hiperplasia eritroide crónica es otra posible causa.
- *Crisis de secuestación esplénica.* Se produce por fenómenos de vasooclusión dentro del bazo y acúmulo masivo de hematíes en el mismo. Cursan con un aumento repentino del tamaño del bazo, dolor abdominal intenso y shock hipovolémico. La Hb desciende por debajo de 3 g/dl, persistiendo en este caso la reticulocitosis.
- *Crisis hiperhemolíticas.* Es una aceleración repentina del proceso hemolítico, de etiología variada y fisiopatología no muy bien establecida, que empeora la anemia, con reticulocitosis persistente. Algunos episodios se han producido en pacientes multitransfundidos que desarrollan

un cuadro similar a una reacción hemolítica transfusional tardía con destrucción también de las propias células rojas.

Por último, otras manifestaciones agudas que pueden afectar a los sujetos con enfermedad falciforme son las infecciones y el priapismo:

- *Infecciones.* Es la complicación más frecuente en la infancia y la causa más habitual de muerte a todas las edades. Las causas se asocian con hipoesplenismo secundario a infartos esplénicos repetidos, perfusión tisular reducida, uso de catéteres, hipoventilación, etc. El hipoesplenismo funcional se inicia pronto, como a los 4 meses, siendo entre los 2 y 4 años cuando mayor es el riesgo de infecciones serias, sobre todo por gérmenes encapsulados. Las infecciones víricas (parvovirus, influenza H1N1 y virus Zika) también son más virulentas en estos pacientes, probablemente por incrementar la falciformación con una respuesta inflamatoria aumentada. A nivel mundial, la malaria es una causa común de morbimortalidad en niños con enfermedad falciforme. Las infecciones más frecuentes son bacteriemias, meningitis e infecciones pulmonares por gérmenes encapsulados. Entre ellas destacan las osteomielitis por *Salmonella* y las neumonías y septicemias por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. El uso rutinario de penicilina profiláctica y la vacunación contra el neumococo y *H. influenzae* ha reducido la frecuencia de estas infecciones, pero no las ha eliminado.

- *Priapismo*. La erección espontánea que permanece más de 2 a 4 horas es frecuente, y puede ser una emergencia médica que requiera atención inmediata. Los pacientes deben conocer la posibilidad de esta complicación para intentar prevenirla.

Manifestaciones crónicas

Con la calidad de la asistencia ha mejorado la supervivencia, pero también las posibilidades de padecer complicaciones crónicas en los adolescentes y adultos que logran sobrevivir a las crisis agudas. Son consecuencia de la isquemia crónica de los órganos afectados, sin olvidar las toxicidades por diferentes tratamientos.

- *Crecimiento y desarrollo*. Son comunes las alteraciones en el crecimiento y retrasos en la pubertad cuya patogénesis puede incluir hipogonadismo, hipopituitarismo e insuficiencia hipotalámica, por lo que es conveniente monitorizar el crecimiento en estos pacientes.
- *Complicaciones esqueléticas*. Incluyen desde dactilitis en los niños hasta osteoporosis y necrosis avascular y osteomielitis en los adultos. La osteomielitis afecta preferentemente a los huesos largos, en múltiples lugares como consecuencia de la infección de infartos óseos, de los cuales a veces es difícil de distinguir. El microorganismo más común es *Salmonella*. La osteoporosis es muy frecuente debido a la expansión de la médula ósea hematopoyética y a las deficiencias en vitamina D. Es importante vigilar y corregir los niveles de calcio y vitamina D y medir la densidad ósea.
- *Retinopatía*. En la enfermedad falciforme es frecuente observar retinopatía como consecuencia de la isquemia y oclusión de la arteria

retiniana, con retinopatía proliferativa asociada, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Es conveniente evaluar a los niños a partir de los 10 años.

- *Otras manifestaciones crónicas*. La *hipertensión pulmonar* es otra alteración crónica importante que incrementa el riesgo de mortalidad y que afecta al 10% de adultos con enfermedad falciforme. Puede ser valorada por ecocardiografía, midiendo la velocidad de regurgitación tricuspídea, el péptido natriurético cerebral (pro-BNP), que está aumentado, y la distancia caminada en 6 minutos, confirmándose posteriormente por cateterismo. Son causas de hipertensión pulmonar la obstrucción microvascular, la deficiencia en óxido nítrico, los tromboembolismos crónicos y la respuesta al estado de hipoxia por la anemia. Las *complicaciones cardíacas*, especialmente disfunciones del ventrículo izquierdo con o sin hipertensión pulmonar. A ella también contribuyen la sobrecarga transfusional de hierro, la hipertensión y la insuficiencia renal. El *riñón* es otro órgano frecuentemente afectado en esta enfermedad. Hasta una quinta parte de pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal. Son frecuentes los defectos en la concentración de la orina, hematurias no dolorosas, infartos renales y una mayor incidencia de carcinoma medular renal. Es importante evitar los fármacos nefrotóxicos y tratar adecuadamente la hipertensión arterial.
- Las *úlceras en las piernas*, que con frecuencia se infectan por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas*, son dolorosas y suelen aparecer después de los 10 años, espontáneamente o después de traumatismos.

- **Riesgo trombótico.** En la enfermedad falciforme hay un estado de hipercoagulabilidad y los pacientes tienen un riesgo trombótico venoso elevado, especialmente los adultos, las embarazadas y los sujetos esplenectomizados.
- El **embarazo**, principalmente en el primer trimestre, supone un riesgo importante, con una mortalidad elevada debida a la mayor incidencia de complicaciones, síndrome torácico agudo, infecciones, preeclampsia y trombosis. Hay también un riesgo elevado de mortalidad fetal y de prematuridad.

Datos de laboratorio

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

En el frotis de sangre periférica se observa un número variable de hemáties en forma de hoz (**fig. 7**), junto con otras alteraciones como punteado basófilo y eritroblastos circulantes, además de cuerpos de Howell-Jolly (reflejo del bazo atrófico). El recuento de reticulocitos es alto. Suele haber leucocitosis y

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

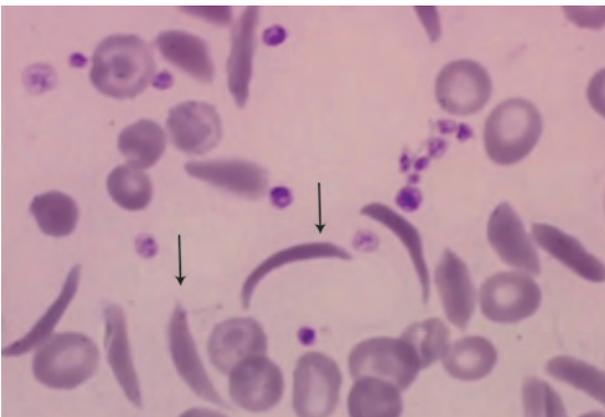
Los métodos electroforéticos y cromatográficos de alta resolución (HPLC) son los utilizados para el diagnóstico. En la electroforesis de Hb se muestra la banda de Hb S, que emigra más lentamente que la Hb F, representando el 75-95% (**fig. 6**). La concentración de Hb A₂ es normal o ligeramente incrementada. La Hb F es variable. No hay Hb A.

La prueba de falciformación añadiendo agentes reductores a una gota de sangre del paciente, descrita por Emmel en 1917, continúa siendo útil para confirmar los hallazgos electroforéticos (**fig. 5**).

Los métodos basados en el estudio de ADN se usan para el diagnóstico prenatal.

Tratamiento

La supervivencia de los pacientes con enfermedad falciforme es menor que la de la población general, pero merced al diagnóstico precoz y a los nuevos tratamientos el pronóstico ha mejorado y los pacientes superan la sexta década de la vida. El manejo desde el nacimiento debe ser multidisciplinar a cargo de equipos de hematólogos, pediatras, médicos



► **Figura 7.**
Drepanocitosis.
Frotis de sangre
periférica. Hemáties
en forma de hoz.

de familia y servicios de urgencia, que controlarán periódicamente a los pacientes. Es fundamental la educación del paciente y sus familiares. Debe extremarse la vigilancia en el paso de la edad pediátrica a la de adulto para evitar disfunciones en los cuidados.

Dados los avances que se están produciendo, fruto del mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, es útil consultar las guías que diferentes grupos de expertos mantienen actualizadas (<http://www.cdc.gov/NCBDDD/sicklecell/recommendations.html>)

El manejo general de los pacientes con enfermedad falciforme se basa en la prevención de las complicaciones (profilaxis con penicilina, inmunizaciones, hidroxurea y transfusiones), el tratamiento de las mismas e intentar la curación definitiva, con el trasplante de progenitores hematopoyéticos o con la terapia génica.

A continuación se describe brevemente cada una de las posibilidades terapéuticas.

- **Antibióticos.** Todos los niños con enfermedad falciforme deben comenzar el tratamiento con penicilina (125 a 250 mg de penicilina V/dos veces al día) o eritromicina, en los primeros 3 meses de vida y continuar al menos hasta los 5 años.
- **Vacunaciones.** Todos los pacientes deben recibir vacunaciones para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, antigripal con virus inactivados y de la hepatitis B.
- **Manejo del síndrome febril.** Hay que recordar a pacientes y familiares que la fiebre debe ser considerada una emergencia médica, y si el paciente tiene más de 38,5 °C deben acudir a un servicio de urgencias, en el que, tras la evaluación clínica y la extracción de cultivos, debe iniciarse

inmediatamente la administración de antibióticos parenterales empíricos, sin retrasos por la realización de radiología u otras pruebas.

- **Suplementos vitamínicos.** Deben recibir ácido fólico (1 mg/día), vitamina D y calcio si se requieren, así como suplementos vitamínicos sin hierro a menos que tengan ferropenia.
- **Hidroxiurea.** Ha demostrado su beneficio para disminuir los eventos clínicos graves a cualquier edad, con buena tolerancia y baja mutagenicidad. También ha probado su eficacia en el incremento de Hb F y en la disminución del número de neutrófilos y su activación. Los niños de entre 18 y 24 meses y los adultos con enfermedad falciforme sintomáticos deben recibir hidroxurea. Se aconseja una dosis inicial de 10 a 15 mg/kg al día, con un incremento posterior según la toxicidad y eficacia, y mantenerla, con la monitorización adecuada, mientras el tratamiento sea efectivo. También son candidatos a tratamiento los niños de entre 9 y 18 meses con enfermedad falciforme independientemente de la gravedad de la enfermedad. No se aconseja su uso durante el embarazo por el posible efecto teratogénico.
- **Transfusión.** Mejora la oxigenación y disminuye el porcentaje de Hb S, y por tanto los fenómenos vasooclusivos, reduciendo la morbilidad de algunas complicaciones graves como el ictus o el síndrome torácico agudo, y de otras crisis como el priapismo o las úlceras cutáneas. Asimismo es útil para preparar al paciente para la cirugía. Dada la elevada posibilidad de que estos pacientes tengan que ser transfundidos en alguna ocasión en su vida, deben ser correctamente fenotipados para intentar transfundir los hematíes más compatibles

para los antígenos más inmunógenos, evitando así el desarrollo de aloanticuerpos. La *transfusión regular profiláctica* es útil, y está indicada para reducir la morbilidad de la mayoría de las complicaciones de la enfermedad falciforme. Se utiliza para la prevención primaria del ictus, en aquellos niños con velocidades de circulación cerebral elevadas y en la prevención secundaria del ictus, los infartos cerebrales silentes, el síndrome torácico, las crisis dolorosas, el priapismo y la hipertensión pulmonar. En enfermos críticos la *exanguinotransfusión* proporciona mayores beneficios, al descender la Hb sin aumentar la viscosidad con menor sobrecarga férrica. Los pacientes politransfundidos deben recibir tratamiento quelante.

- *Tromboprofilaxis*. Los pacientes con enfermedad falciforme que requieran reposo deben recibir profilaxis antitrombótica adecuada, a menos que tengan alguna contraindicación.
- El uso de *factores estimulares de crecimiento de granulocitos (G-CSF)* está contraindicado debido al riesgo de fallo multiorgánico y muerte.
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos*. Es el único tratamiento curativo (supervivencia mayor del 95% a los 15 años), pero es un procedimiento de alto riesgo, aunque este va disminuyendo con los adelantos técnicos y con la experiencia de los centros. La variabilidad de la enfermedad, la carencia de factores pronósticos bien establecidos que compensen el riesgo del procedimiento, así como los buenos resultados de la hidroxiurea y los nuevos fármacos experimentales, hacen que las indicaciones estén muy restringidas, y actualmente solo se indica para la enfermedad falciforme grave

en pacientes menores de 16 años con intensa anemia, crisis vasooclusivas repetidas e infecciones graves, que tengan donante sano histocompatible.

- *Nuevas estrategias terapéuticas*. Se investiga incrementar la Hb F con pomalidomida. También el uso de inhibidores de moléculas de adhesión, derivados de las heparinas (sepuvarina), o medicamentos dirigidos contra las vías inflamatorias.
- La *terapia génica* es otro enfoque terapéutico de corrección definitiva de la enfermedad. Recientemente se están ensayando nuevos protocolos con resultados muy esperanzadores.

SÍNDROMES TALASÉMICOS

Engloban un grupo de trastornos que en la mayoría de los casos se heredan con carácter autosómico codominante, y son muy heterogéneos desde el punto de vista molecular, fisiopatológico y clínico.

Presentan una alta prevalencia que se concentra en una franja relativamente estrecha alrededor del mundo, la cual se extiende desde el Mediterráneo hasta Indonesia. En el caso de la β -talasemia, las mayores prevalencias de heterocigotos ocurren en Italia (2-15%), Grecia (8%), Chipre (18%) y en zonas del sudeste asiático donde los portadores de la Hb E alcanzan en algunas zonas hasta el 70%. En el caso de la α -talasemia, las zonas con mayor prevalencia se localizan en las regiones tropicales y subtropicales de África, Asia y Oceanía, donde se alcanzan frecuencias mayores del 20% de la población, e incluso en algunos países como Nepal, en la provincia de Andhara Pradesh de la India y en la costa norte de Nueva Guinea Papúa llegan hasta el 80-90%.

Están muy bien caracterizados a nivel molecular, genético y celular, de forma que sirven de modelo en el estudio de

las bases genéticas y moleculares de las enfermedades hereditarias.

Clasificación (tabla IV)

Desde un punto de vista biológico, se clasifican según las cadenas deficitarias, siendo las más importantes por su frecuencia las talasemias β y α , ya que constituyen la Hb A, que es la que se expresa mayoritariamente en la vida posnatal. También se incluyen en las talasemias las variantes o hemoglobinopatías estructurales, en las que además del defecto cualitativo también hay una disminución en la síntesis de esa cadena estructuralmente anormal. Además, las talasemias α y β se clasifican como α^0 o β^0 cuando el alelo alterado no codifica nada de cadena, o

α^+ o β^+ cuando hay una disminución de la síntesis pero el alelo alterado todavía codifica algo de síntesis de la cadena.

Desde el punto de vista clínico, las talasemias se dividen según su expresividad en:

- Talasemia mayor (*major*), que constituye la forma más grave de la enfermedad y se caracteriza por la dependencia transfusional toda la vida.
- Talasemia menor (*minor*) o rasgo talasémico, que corresponde a los portadores asintomáticos de la enfermedad y analíticamente se caracteriza por microcitosis e hipocromía incluso con discreta anemia.
- Talasemia intermedia, que constituye un grupo muy variable de tala-

Tabla IV. Clasificación de los síndromes talasémicos

α -talasemia ¹	β -talasemia ¹
$\delta\beta$ -talasemia	$\gamma\delta\beta$ -talasemia
$\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemia	δ -talasemia ² y γ -talasemia

Hemoglobinopatías estructurales con fenotipo talasémico

1. Se clasifican en α^0 y β^0 si la alteración molecular determina una ausencia total de síntesis por el alelo o cromosoma anormal, y en α^+ y β^+ si la alteración molecular determina una disminución de síntesis pero todavía se sintetiza cierta cantidad de cadena. 2. Sin implicaciones clínicas (pueden interferir en el diagnóstico de la β -talasemia por disminución de Hb A₂).

Expresión fenotípica	Genotipo de la α -talasemia	Genotipo de la β -talasemia
Portador silente	$(-\alpha/\alpha\alpha)$	(β^{++}/β)
Talasemia menor o rasgo talasémico	$(-\alpha/-\alpha)$ $(--/\alpha\alpha)$	(β^+/β) (β^0/β) (β^{++}/β^{++})
Talasemia intermedia	$(-\alpha/--)$ $(-\alpha/-\alpha)^*$	(β^+/β^{++}) (β^0/β^{++}) $(\delta\beta^0/\delta\beta^0)$ $(\delta\beta^0/\beta^{00+})$ $(\beta^0/\beta \alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha)$ (β^{dom}/β) $(\beta^0/\beta^+ -\alpha/\alpha\alpha \text{ o } -\alpha/-\alpha \text{ o } --/\alpha\alpha \text{ o } -\alpha/--)$
Talasemia mayor	$--/--$	(β^0/β^+) (β^0/β^0)

* α -talasemia no deleción por mutaciones hiperinestables.

semias sintomáticas entre los dos grupos previos, con un grado algo más elevado de anemia que el rasgo talasémico pero algo menor que la talasemia mayor, con necesidades transfusionales ocasionales.

- Talasemia silente, donde el déficit de síntesis es tan leve que los que la padecen no solo están asintomáticos sino que tampoco tienen microcitosis ni hipocromía.

La mayor parte de las talasemias pueden diagnosticarse por el hemograma, los datos morfológicos y la electroforesis y/o cromatografía de Hb, y pocas veces es necesario medir la síntesis de cadenas de globina *in vitro* o usar técnicas de biología molecular para establecer el diagnóstico. Sin embargo, estas últimas son importantes para la tipificación precisa de la α -talasemia, y para el diagnóstico prenatal en muestras de vellosidades coriónicas.

β -talasemias

Al hallarse un solo gen β en cada alelo desde un punto de vista genético, existirán β -talasemias heterocigóticas para genes o alelos β^+ o β^0 , que corresponden fenotípicamente a portadores asintomáticos de talasemia menor y en ocasiones a talasemias intermedias leves, y β -talasemias homocigóticas o dobles heterocigotos, que corresponden a las formas graves de talasemia mayor o talasemia intermedia grave.

Alteraciones moleculares

Se han descrito más de 150 mutaciones de genes β -talasémicos en diferentes grupos étnicos, que se identifican por métodos de biología molecular.

La mayoría de estos defectos moleculares corresponden a mutaciones puntuales de un único nucleótido o inserciones

o deleciones de pocos nucleótidos que van a alterar uno de los mecanismos moleculares involucrados en la expresión del gen, como son la transcripción, el procesamiento del pre-ARNm y la traducción.

De esta forma, las mutaciones que afectan a la transcripción se localizan en la zona promotora y van a determinar una reducción leve de la síntesis de cadena. Las que afectan al procesamiento del ARN se localizan fundamentalmente en los intrones y en las zonas 5' y 3' UTR, y dan lugar a una disminución variable de la síntesis dependiendo de su localización. Las mutaciones que afectan a la traducción, que constituyen el grupo más frecuente, se localizan en los exones determinando una ausencia de síntesis por el alelo mutado. No obstante, también se han descrito mutaciones en los exones que no interfieren en la traducción sino en el procesamiento del ARNm al formarse nuevas zonas consenso crípticas del *splicing*. En ocasiones, estas últimas mutaciones, además de interferir en el procesamiento del ARNm, pueden dar lugar a un cambio de Aa en la estructura de la cadena de globina, originando una hemoglobinopatía estructural que se sintetiza por tanto en menor cantidad y tiene una expresión fenotípica de talasemia, como en el caso de la Hb E. Otras hemoglobinopatías estructurales pueden tener un fenotipo de talasemia por fusión de genes, como en la Hb Lepore, donde se produce un entrecruzamiento no homólogo entre el gen δ y β que da lugar a un gen que va a codificar una cadena híbrida con el extremo 5' de la cadena δ y el extremo 3' de la cadena β . Este gen de fusión presenta una expresión mucho menor, porque la zona promotora corresponde al gen δ , que se expresa en menor cantidad que el gen β . Otro mecanismo molecular consiste en que la mutación determine la formación de cadenas hiperinestables que, aunque se sintetizan

en cantidad normal, precipitan antes de unirse a las cadenas normales en los precursores eritroides (Hb Durham).

A diferencia de las α -talasemias, las deleciones en el *cluster* de los genes β son poco frecuentes. Estas pueden afectar solo al gen β , dando lugar a una β^0 -talasemia; o más frecuentemente a los genes δ y β , dando lugar a una $\delta\beta^0$ -talasemia; a los genes γ , δ y β , dando lugar a una $\gamma\delta\beta^0$ -talasemia, y a todo el *cluster* β o a la región reguladora β -LCR, dando lugar en estos dos últimos casos a una $\epsilon\gamma\delta\beta^0$ -talasemia.

Fisiopatología (fig. 8)

El desequilibrio entre las cadenas α no deficitarias y las β deficitarias constituye el factor más importante en la expresión fenotípica. Cuanto mayor sea el desequilibrio entre cadenas α y β , mayor será la expresión fenotípica, de forma que esta será mínima en los portadores silentes y máxima en las talasemias mayores.

Aunque la ausencia o disminución de síntesis de cadenas β es el mayor determinante en este desequilibrio entre cadenas, existen otros factores genéticos, como es el grado de expresión de los genes α y el grado de síntesis de cadenas, que pueden influir de forma importante en dicho desequilibrio y, por tanto, en la expresión fenotípica, por lo que habrá que tenerlos en cuenta en el estudio molecular. La existencia de la asociación de una triplicación o cuadruplicación de genes α en uno o los dos alelos va a determinar un mayor desequilibrio entre cadenas α y β y, en consecuencia, una expresión mayor en los casos heterocigotos; y al contrario, la asociación de una α -talasemia, al disminuir la síntesis de cadenas α , disminuirá la expresión de la enfermedad en los casos homocigotos o dobles heterocigotos. De forma inversa, el aumento de la expresión de los genes

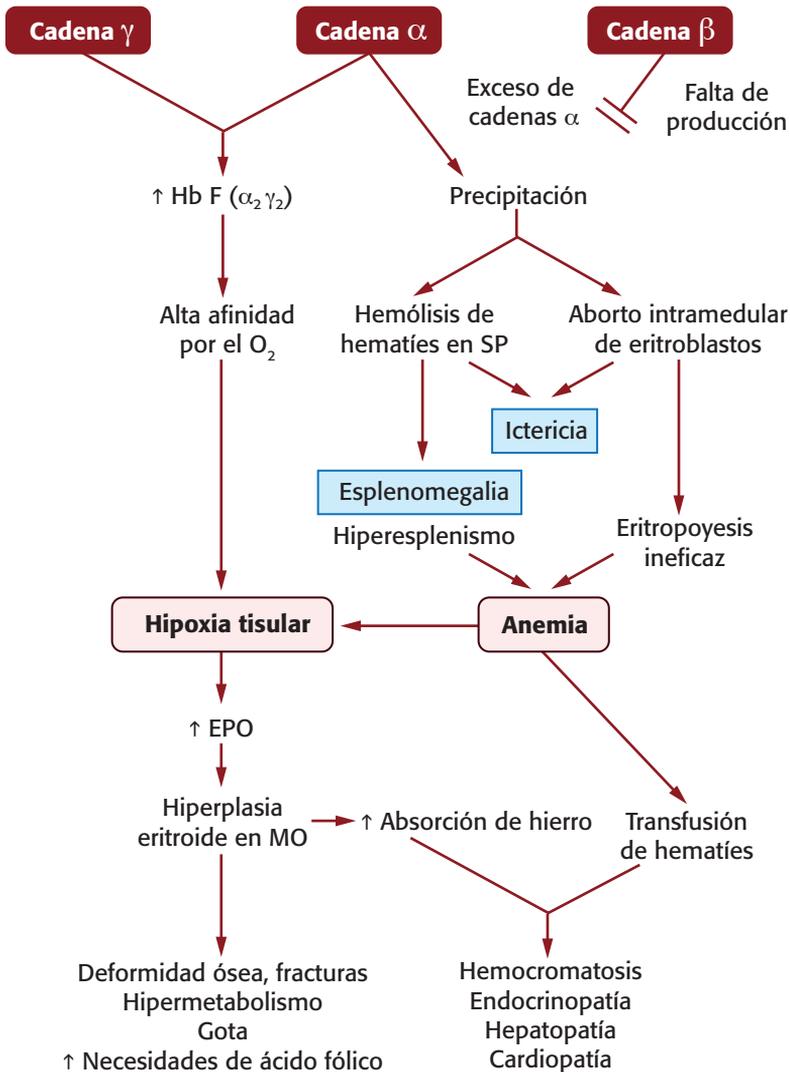
γ al formar hemoglobina fetal disminuye el desequilibrio entre cadenas α y β y, por tanto, atenúa la expresión fenotípica. El aumento de Hb F puede estar genéticamente modulado por determinantes en cis dentro del mismo *cluster* de genes β o por otros factores genéticos situados en otros cromosomas.

Las manifestaciones clínicas en las formas graves son debidas a la anemia y a la eritropoyesis ineficaz. La anemia estimula la síntesis de eritropoyetina, y esta a su vez aumenta la eritropoyesis ineficaz determinada por la precipitación de las cadenas α no deficitarias, que inducen la apoptosis de los precursores eritroides. La eritropoyesis ineficaz determina la expansión de la cavidad medular, con graves alteraciones óseas y fracturas patológicas, y también se producirán focos de eritropoyesis extramedular en el bazo, hígado y masas paravertebrales. Existe un aumento de la absorción de hierro intestinal por una disminución de hepcidina mediada por la eritropoyesis ineficaz, que, junto con las transfusiones, origina hemocromatosis secundaria en las formas graves.

β -talasemia heterocigota (menor o rasgo talasémico)

Su frecuencia en España es inferior a la de otros países mediterráneos, estimándose en un 0,1-2% de la población. Aunque en la mayoría de los casos son individuos heterocigotos con genotipo β^+/β o β^0/β , se han descrito casos homocigotos para mutaciones β^{++}/β^{++} . Se suele descubrir el defecto incidentalmente en sujetos asintomáticos, en un hemograma de rutina (**tabla V**), que demuestra:

- Hb normal o muy discretamente disminuida (hasta 10 g/dl).
- Recuento elevado o normal de hematíes.



► **Figura 8.** Fisiopatología de la β -talasemia homocigota.

EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; MO: médula ósea; O_2 : oxígeno; SP: sangre periférica.

- Reducción importante del volumen corpuscular medio (VCM) (65 fl) y de la hemoglobina corpuscular media (HCM) (24 pg).
- La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) suele ser normal o discretamente elevada, lo que ayuda a diferenciarla de la anemia ferropénica, en la que se encuentra aumen-

tada. No obstante, en los casos de $\delta\beta$ -talasemia heterocigota $(\delta\beta)^\circ/\beta$ la ADE está característicamente aumentada.

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

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

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

* Ocasionalmente puede estar elevada.

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

Tabla VI. Diagnóstico diferencial entre ferropenia y rasgo talasémico*

	Déficit de hierro	Rasgo β-talasémico
Hierro sérico	↓	N
Capacidad total de fijación del hierro	↑	N
Índice de saturación del hierro	↓	N o ↑
Ferritina sérica	↓	N o ↑
Hb A ₂	↓	↑

Fórmula diferenciadora (85% de especificidad):

$$X = \text{VCM} + \frac{\text{ADE Hb}}{\text{millones de hematíes}}$$

X > 15 = hemocromatosis secundaria; X < 15 = talasemia

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

La electroforesis o la cromatografía de Hb muestra una moderada elevación de la Hb A₂ (3,5-6%) y una Hb F normal o ligeramente aumentada (< 5%).

El déficit concomitante de hierro conlleva una disminución de la Hb A₂, lo que, además de errores diagnósticos, da lugar a tratamientos con hierro innecesarios (tabla VI). En los pacientes con

Hb A₂ normal también hay que considerar el diagnóstico de δβ-talasemia heterocigótica (δβ)^o/β, que cursa con niveles normales de Hb A y moderadamente elevados de Hb F (5-20%), o formas silentes de β-talasemia.

En cada nuevo diagnóstico es necesario informar adecuadamente al paciente, explicándole su condición de talasémi-



► **Figura 9.** Radiografía de cráneo que muestra ensanchamiento del diploe con estrías perpendiculares (cráneo "en cepillo").

co heterocigoto y que no tiene por qué producirle síntomas, y realizar un estudio familiar que permita el consejo genético. La coincidencia en ambos miembros de la pareja del rasgo talasémico implica un 25% de posibilidades de descendencia con talasemia mayor.

Si el diagnóstico se realiza en una embarazada y el padre es también portador del rasgo, debe enviarse a aquella a un centro de referencia para el estudio prenatal del feto.

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

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

β-talasemia homocigota (mayor o anemia de Cooley)

Se caracteriza por la necesidad de transfusiones periódicas para poder sobrevivir de los pacientes. Es debida a la herencia de un gen β-talasémico de cada progenitor por lo que ambos padres serán portadores del rasgo talasémico.

Aunque la prevalencia de β-talasemias mayores es alta en países del área mediterránea, como Grecia, Italia o Chipre, en nuestro país la incidencia es mucho más baja que en estos países.

Clínica

Dado que la Hb F no contiene cadenas β, los niños están clínicamente normales en el momento del nacimiento, pero la instauración de una anemia progresiva, con detención del crecimiento, ictericia y hepatoesplenomegalia, suele llevar a la detección de la enfermedad en los primeros meses de vida. Como consecuencia de la expansión medular por la hiperplasia eritroide masiva, se producen cambios óseos que afectan al cráneo (cráneo "en cepillo", adelgazamiento de la cortical) (**fig. 9**), a la facies (facies mongoloide, prominencia de la mandíbula), a la columna y a las extremidades (**fig. 10**). Son frecuentes las infecciones, las fracturas patológicas por rarefacción ósea y las cardiopatías por efecto de la anemia y la hemosiderosis. Si no se les trata con un régimen transfusional adecuado, la mayoría mueren en la juventud por miocardiopatía, trombosis pulmonares o infecciones. Si se inicia un programa de transfusiones periódicas, el crecimiento y el desarrollo es normal hasta



► **Figura 10.** Obsérvense las alteraciones fenotípicas del cráneo, de la facies, de la columna y del abdomen (hepatoesplenomegalia) en este niño con talasemia.

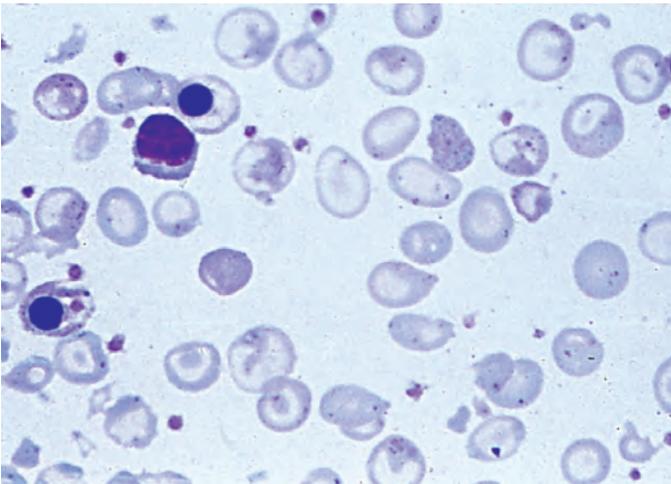
los 10-11 años. A partir de esta edad los individuos afectados están en riesgo de desarrollar complicaciones graves relacionados con la sobrecarga de hierro postransfusional, dependiendo del cumplimiento del tratamiento quelante. Las complicaciones de la sobrecarga de hierro incluyen afectación orgánica del corazón (miocardiopatía dilatada y pericarditis), del hígado (hepatitis crónica, fibrosis y cirrosis), y de las glándulas endocrinas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipopituitarismo y, menos comúnmente, insuficiencia de las glándulas suprarrenales).

Datos de laboratorio

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

En el frotis de sangre periférica, los hematíes son muy hipocrómicos y microcíticos, con importante punteado basófilo y dianocitosis. Hay eritroblastos circulantes e intensa anisopoiquilocitosis (**fig. 11**). Los reticulocitos están elevados, aunque poco en relación con el grado de anemia.

El patrón electroforético o cromatográfico muestra que la mayor parte de la Hb es Hb F (60-95%), un pequeño por-



► **Figura 11.** Sangre periférica de β -talasemia mayor. Se observa anisopoiquilocitosis, dianocitos y eritroblastos circulantes.

centaje de Hb A₂ y una cantidad variable de Hb A, dependiendo de si el genotipo incluye $\beta^0\beta^+$.

La resistencia osmótica está aumentada.

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

Entre otros datos, cabe destacar que habrá un aumento de la bilirrubina indirecta y urobilinógeno como consecuencia de la hemólisis. La sobrecarga de hierro se reflejará con un incremento del hierro y la ferritina séricos, y una disminución de la capacidad de fijación total de la transferrina. Puede haber datos de disfunción endocrina y de hemosiderosis de órganos como el páncreas, el hígado o el miocardio.

En los estudios radiológicos, la radiografía de cráneo es típica (**fig. 9**). A veces una radiografía simple de abdomen o una ecografía pueden mostrar cálculos biliares, como consecuencia del catabolismo de la bilirrubina. En la actualidad la valoración de los depósitos de hierro hepático por resonancia magnética está sustituyendo a la biopsia hepática y constituye un pilar en el manejo de los pacientes con talasemia mayor. Además, la resonancia magnética a nivel cardíaco mediante el tiempo de relajación transversal T2* permite la estimación de los depósitos de hierro en el corazón, existiendo una buena correlación con la fracción de eyección. Cuando el T2* disminuye por debajo de 20 ms se produce una disminución en la fracción de eyección, siendo esta disminución muy significativa cuando el T2* está por debajo de 10 ms.

β -talasemia intermedia

Desde el punto de vista clínico, hay formas menos graves con clínica variable

entre la talasemia mayor y menor denominadas *talasemias intermedias*.

La presentación clínica de la β -talasemia intermedia es muy variable y comprende desde casos leves con poca repercusión clínica a casos graves que requieren transfusiones de forma ocasional. La gran variabilidad en la expresión fenotípica también se refleja a nivel molecular, de manera que existen diferentes defectos genéticos que comprenden desde formas heterocigotas hasta formas homocigotas junto con la asociación de otros factores o moduladores genéticos:

- En la mayoría de las series publicadas, la base molecular corresponde a homocigosis o doble heterocigocia para genes β^+ -talasémicos, que determinan una disminución leve de síntesis de cadena, o a la combinación de un gen β^0 -talasémico, que determina la ausencia de síntesis de cadena, con un gen β^{++} , que determina una disminución muy leve de cadena.
- En segundo lugar, la base genética consiste en casos homocigotos o doble heterocigotos con una sobreexpresión de las cadenas γ de globina, bien porque uno de los alelos o los dos correspondan a una $\delta\beta$ -talasemia, o porque se asocian a alteraciones moleculares en el mismo locus o en otro diferente que condicionan un incremento de la síntesis de cadenas γ .
- Es relativamente frecuente que sea debida a la asociación de una β -talasemia heterocigota con una triplicación o cuadruplicación de genes α ($\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ o $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$).
- Con mucha menor frecuencia la base molecular corresponde a variantes de hemoglobinas hiperinestables en estado heterocigoto (β -talasemia dominante).

- La alteración molecular menos frecuente corresponde a homocigosis o doble heterocigosis para genes talasémicos β^+ o β^0 asociados a α -talasemia.

En los casos graves de β -talasemia intermedia las manifestaciones clínicas son superponibles a las de la talasemia mayor. Algunas complicaciones como las úlceras en las piernas, los tumores o masas extramedulares de hematopoyesis, las complicaciones tromboticas, la hipertensión pulmonar y el desarrollo de aloanticuerpos, autoanticuerpos y síndrome hiperhemolítico, son más frecuentes en la talasemia intermedia que en la talasemia mayor. La sobrecarga de hierro, pese a que los pacientes no se transfunden o lo realizan de forma ocasional, no es infrecuente, aunque es más tardía en la evolución de los pacientes que en la talasemia mayor.

Tratamiento

Una parte esencial en el tratamiento de las formas graves consiste en la prevención de las formas homocigotas mediante el diagnóstico precoz de los portadores, consejo genético y diagnóstico prenatal. La instauración de programas de control en países con una alta prevalencia ha demostrado ser eficaz en la reducción de los nacimientos de niños afectados de la β -talasemia mayor.

El tratamiento se basa en la transfusión periódica de hematíes para corregir la anemia y quelantes del hierro para prevenir la siderosis y la hemocromatosis.

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

- Asegurar que se han realizado todas las pruebas diagnósticas.
- Considerar la inmunización contra la hepatitis B.

- Plantear el trasplante de médula ósea alogénico (estudio HLA de la familia).

Tratamiento transfusional

La decisión de iniciar transfusiones en pacientes con un diagnóstico de certeza de talasemia debe basarse en los hallazgos clínicos y en los datos de laboratorio. La presencia de una anemia grave, con una Hb inferior a 7 g/dl durante más de 2 semanas, con exclusión de otras causas concomitantes como las infecciones, déficit de ácido fólico, sangrado o déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) entre otras, se considera un criterio suficiente para iniciar las transfusiones. Sin embargo, en pacientes con Hb superior a 7 g/dl se debe considerar la existencia de otros factores que pueden indicar la necesidad de iniciar un soporte transfusional; entre ellos se incluyen un retraso en el crecimiento, deformidades óseas y aumento de la esplenomegalia.

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

Para lograr esto, hay que transfundir a los niños cada 2-4 semanas, y se deben registrar cuidadosamente los niveles de Hb pretransfusionales (no deben ser inferiores a 9 g/dl). También, de forma ideal, las transfusiones deben realizarse con hematíes lavados o filtrados, para evitar las reacciones inmunes y las aloinmunizaciones. El riesgo de aloinmunización es significativamente menor en los primeros años de vida, por lo que la decisión de iniciar las transfusiones regulares no se debe retrasar hasta después del segundo o tercer año una vez establecido el diagnóstico de talasemia mayor, debido a la posible dificultad de encontrar donantes de sangre adecuados. Cuando los requerimien-

tos transfusionales son muy importantes, puede ser necesaria la esplenectomía, que se sigue, generalmente, del alargamiento del periodo intertransfusional.

La adecuada oxigenación tisular que lograremos con la hipertransfusión suprimirá, en parte, la hiperplasia eritroide patológica y evitará la desmineralización ósea. Asimismo, estos altos niveles de Hb previenen el desarrollo de hiperesplenismo, y se ha comprobado que se siguen de una disminución de la absorción del hierro. Las complicaciones de la hipertransfusión, además de la ya comentada hemosiderosis, son las descritas en el tema de tratamiento transfusional. Esta pauta transfusional, unida a una buena quelación con ajuste quelante, ha conseguido que más del 65 % de los pacientes superen los 35 años de vida.

Esplenectomía

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

- Las necesidades de sangre superan los 200 a 220 ml de eritrocitos/kg al año, especialmente si el bazo supera los 6 cm por debajo del reborde costal.
- Si la esplenomegalia es masiva y sintomática.
- Si, además de la anemia, el niño tiene neutropenia y trombopenia por hiperesplenismo.

El papel de la esplenectomía ha disminuido en los últimos años. Conviene recordar su asociación con un incremento de infecciones y fenómenos trombóticos.

Tratamiento con quelantes del hierro

La sobrecarga de hierro es una consecuencia inevitable de un régimen transfusional crónico. Su impacto sobre la supervivencia en los pacientes con ta-

lasemia mayor está bien establecido, de forma que los pacientes con una adecuada quelación de hierro presentan una supervivencia significativamente mejor que los no quelados. Si no se instaura un tratamiento quelante adecuado, la mayoría de los pacientes no superarán la segunda o tercera década de la vida.

El tratamiento quelante debe comenzarse:

- Generalmente después de los 2 años de edad.
- Cuando el paciente ha recibido entre 10 y 20 transfusiones.
- Cuando la ferritina es mayor de 1.000 µg/l o cuando la concentración de hierro hepático (CHH) es superior a 3 mg Fe/g de peso seco de tejido hepático.

El objetivo es mantener como niveles óptimos de depósito de hierro una combinación de:

- Una CHH menor de 7 mg Fe/g y una ferritina inferior a 1.000 µg/l.
- Se debe evitar que los pacientes presenten valores de hierro hepático superiores a 15 mg Fe/g y una ferritina mayor de 2.500 µg/l, ya que por encima de estos valores se observa una alta probabilidad de enfermedad cardíaca y muerte precoz.

En la actualidad disponemos de tres quelantes de hierro, la deferoxamina (DFO), la deferiprona (DFP) y el deferasirox (DFX) (**tabla VII**):

- La DFO es el primer quelante que se desarrolló y con el que se tiene una larga experiencia. Pese a que tiene un perfil de toxicidad relativamente bajo, presenta una vida media inferior a 1 hora y no se absorbe por vía oral, por lo que es necesaria su ad-

Tabla VII. Características de los quelantes de hierro

	Deferoxamina (DFO)	Deferiprona (DFP)	Deferasirox (DFX)
Quelante: hierro	1:1 (hexadentado)	3:1 (bidentado)	2:1 (tridentado)
Dosis habitual (mg/kg/día)	25-60	75	20-30
Vida media	20-30 minutos	3-4 horas	12-16 horas
Vía de administración	Subcutánea-intravenosa (8-12 horas, 5 días/semana)	Oral (3 veces/día)	Oral (1 vez/día)
Eliminación	Orina, heces	Orina	Heces
Licencia	FDA, EMA	No FDA	FDA, EMA
Indicaciones	Sobrecarga de hierro	Sobrecarga de hierro en talasemia 2ª línea	Sobrecarga de hierro secundaria a transfusión
Efectos secundarios principales	Reacciones locales; pérdida de audición de los tonos agudos, lesión retiniana (ceguera nocturna, pérdida de campo visual, hiperpigmentación retiniana), alteraciones de la retina; reacciones alérgicas; retraso en el crecimiento; anomalías óseas	Gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal); neutropenia (8,5-5%) y agranulocitosis (1-0,5%); artralgia o artropatía (4%); dolores musculares; déficit de zinc y elevación transitoria de transaminasas (7%)	Gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal) (5-14%); erupción cutánea (4%); elevación transitoria de transaminasas (2%); elevación transitoria y reversible de la creatinina (36%)

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration.

ministración por vía parenteral con bombas de infusión continua, lo que dificulta notablemente el cumplimiento del tratamiento. Se utiliza a dosis de 25-50 mg/kg/noche, 5 días a la semana, a pasar en 8-12 horas mediante una bomba de infusión subcutánea. Es necesario un control estricto del desarrollo óseo cuando se inicia a edades menores de 3

años, y se deben realizar controles oftalmológicos y auditivos al menos anuales por su toxicidad.

- La DFP es el primer quelante oral y su uso está restringido para casos de sobrecarga férrica con talasemia mayor en los que el tratamiento con DFO está contraindicado o es inadecuado en mayores de 10 años. Es menos eficaz que la DFO a nivel

hepático pero es más eficaz en la eliminación de hierro intracardiaco. Un 0,5-1 % de los pacientes presentan agranulocitosis, lo que obliga a monitorizar semanalmente la cifra de neutrófilos, y una vez que esta aparece, no se puede reintroducir el fármaco.

- El DFX es el último quelante oral que se ha desarrollado y se ha aprobado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes en pacientes con β -talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años, y en mayores de 2 años cuando la DFO esté contraindicada o no sea adecuada. También ha sido aprobada en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, de edad igual o superior a 10 años cuando el tratamiento con DFO está contraindicado o no es adecuada. Presenta una buena absorción oral con una vida media larga de 12 a 16 horas, por lo que se puede utilizar una única dosis diaria a dosis de 20-30 mg/kg. Este tratamiento, por su comodidad, ha sido ampliamente aceptado por pacientes y familiares. Aunque tiene muy pocos efectos adversos, hay que controlar la creatinina sérica por la posibilidad rara de insuficiencia renal aguda.

En los pacientes con un grado elevado de sobrecarga de hierro, definido por una ferritina sérica superior a 3.000 $\mu\text{g/l}$ (al menos en las cuatro últimas determinaciones), una CHH superior a 15 mg Fe/g de tejido hepático, un T2* inferior a 15 ms en la resonancia magnética o una fracción de eyección en el ecocardiograma menor del 55%, se debe plantear realizar una quelación intensiva. En estos casos se considera a la DFO intravenosa en infusión continua a dosis

altas (≥ 60 mg/kg/día) como la pauta más aceptada; sin embargo, en la actualidad está siendo desplazada por la combinación de DFP de 80-110 mg/kg y DFO de 40-60 mg de 3 a 5 días dependiendo del riesgo de gravedad y/o la urgencia para disminuir los depósitos. La utilización del DFX a dosis altas (≥ 40 mg/kg) o asociado a alguno de los otros dos quelantes podría constituir una alternativa que se debe confirmar en estudios controlados.

Además de la corrección de la anemia y el tratamiento y prevención de la sobrecarga de hierro, habrá que considerar el tratamiento de las diferentes complicaciones derivadas de la enfermedad si fuera necesario (soporte con ácido fólico, aporte hormonal, tratamiento de osteoporosis, profilaxis antitrombótica), así como facilitar un apoyo psicológico y la integración social, por lo que es necesario un enfoque multidisciplinar.

Trasplante de médula ósea alogénico

Constituye el único tratamiento curativo y debe plantearse en las formas graves. Su resultado depende fundamentalmente de la situación clínica previa del paciente. Si el paciente se encuentra en condiciones óptimas (mínima hepatoesplenomegalia, sin siderosis importante y sin fibrosis) y el trasplante se realiza a partir de un hermano HLA idéntico, puede obtener una supervivencia libre de enfermedad del 94%, frente al 50% en pacientes de mayor riesgo. No obstante, en los últimos años, con el aumento del tratamiento inmunosupresor pretrasplante, se ha conseguido una mejoría de los resultados con supervivencias libres de enfermedad cercanas al 70% en el grupo desfavorable. Los resultados del trasplante con donantes no emparentados son peores, sin embargo, con la mejoría en la selección de donantes HLA compatibles por técnicas de alta resolución, la

quelación pretrasplante y los nuevos esquemas de acondicionamiento, los resultados se están equiparando a los de hermano HLA idéntico. La sangre de cordón umbilical es una fuente alternativa de progenitores hematopoyéticos, con menor riesgo de enfermedad de injerto contra receptor. Aunque la experiencia con este tipo de trasplantes todavía es muy escasa, algunos estudios sugieren que podría ser una opción terapéutica con resultados comparables a los del trasplante convencional. Dadas las complicaciones relacionadas con el alotrasplante (mortalidad en torno al 5% y rechazo del 10%), hay que considerar individualmente el balance riesgo/beneficio.

Moduladores de la hemoglobina fetal

En los últimos años se han probado diversos fármacos, como la hidroxurea, la azacitidina, la decitabina y los derivados de ácidos grasos de cadena corta (fenilbutirato y butirato), que por diferentes mecanismos inducen la expresión de los genes que codifican las cadenas γ , con lo que se disminuiría el desequilibrio entre cadenas de tipo β y de tipo α . Algunos de estos tratamientos experimentales han dado buenos resultados en ensayos clínicos iniciales, aunque no han sido lo suficientemente favorables para fomentar el desarrollo de ensayos a gran escala.

α -talasemias

La mayoría de las α -talasemias (más del 90%) son el resultado de la delección (pérdida total de un gen) de alguno de los cuatro genes de la cadena α ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), de los cuales dos son heredados del padre y dos de la madre. Solo una minoría (menos del 10%) de las α -talasemias son debidas a mutaciones puntuales, inserciones o delecciones de pocos nucleótidos, en los genes α , y a este tipo de α -talasemias se les denomina *α -talasemias no delección*.

Manifestaciones clínicas

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

La delección de un gen α es la forma más frecuente y en España alcanza el 4,7% de la población.

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

Este tipo de α -talasemias se define por la delección de un solo un gen α ($-\alpha/\alpha\alpha$) y se denomina *α^+ -talasemia heterocigota*. El paciente está totalmente asintomático; solo es posible diagnosticarlo mediante estudios familiares o de biología molecular. Se observa en el 30% de los afroamericanos. Los hematíes no son microcíticos o muy discretamente microcíticos, y los niveles de Hb A₂ y Hb F son normales. En neonatos puede haber un 1-2% de Hb Bart en los primeros 3 meses de vida.

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

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

El grado de reducción de la Hb es muy discreto, y la microcitosis con VCM de 60-70 fl es el único hallazgo, ya que los niveles de Hb A₂ y Hb F suelen ser norma-

les. En neonatos puede haber un 5-6% de Hb Bart en los primeros 3 meses. La α^+ -talasemia es frecuente en África y en los países mediterráneos, mientras que la α^0 -talasemia predomina en Asia.

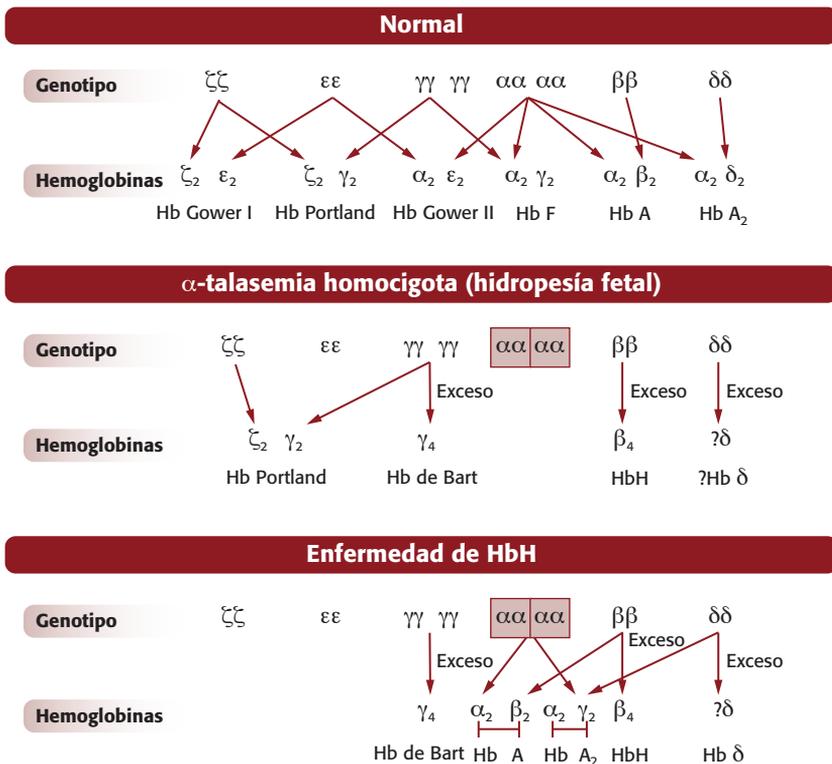
Enfermedad de Hb H ($-\alpha/--$) (fig. 12)

Es el resultado de la delección de tres genes por la asociación de una α^+ -talasemia en un alelo y una α^0 -talasemia en el otro. Estos pacientes tienen entre un 5% y un 40% de Hb H (β_4), de movilidad más rápida que la Hb A en la electroforesis, y en fetos se observa Hb Bart (exceso de cadenas γ formando tetrámeros). Los pacientes tienen una expresión fenotípica de talasemia intermedia. La anemia es moderada (8 a 10 g/dl) y microcítica (VCM de 60-70 fl). El frotis de sangre periférica muestra hipocromía importante

y dianocitosis. Otras alteraciones clínicas (esplenomegalia) y bioquímicas reflejan la anemia hemolítica de intensidad moderada que se presenta en estos pacientes, a veces exacerbada por infecciones o por la ingesta de sustancias oxidantes. La incubación de los hematíes, con azul de cresil brillante, pone de manifiesto los cuerpos de inclusión de Hb H por precipitación de la Hb.

α -talasemia homocigota (fig. 12)

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



► **Figura 12.** Estructura de las hemoglobinas y genotipos en las α -talasemias.

Diagnóstico

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

Las deleciones específicas de los genes pueden identificarse por Southern blot utilizando diferentes enzimas de restricción que den lugar a grandes fragmentos de ADN y sondas complementarias para reconocer el tamaño de los fragmentos obtenidos con las enzimas de restricción. El estudio molecular también se puede realizar por PCR-gap utilizando *primers* que flanqueen los puntos de corte de las deleciones, y finalmente, por MLPA (*multiple-ligation probe amplification*) utilizando múltiples sondas que se pueden unir a diferentes zonas a lo largo del todo *cluster* y solo se amplifican si se han unido a estas zonas específicas. Es muy sugerente que una persona es portadora del rasgo de α -talasemia si:

- Tiene anemia discreta o moderada, microcítica e hipocrómica.
- La Hb A₂ es normal y no hay aumento de Hb F.
- El estudio del hierro es normal.
- Encontramos idénticos hallazgos en un pariente relacionado en primer grado.

Actitud terapéutica

Los portadores silentes o de rasgo α -talasémico no precisan tratamiento.

Las personas con enfermedad de Hb H generalmente toleran bien la anemia sin requerir transfusiones. Estas pueden ser necesarias en crisis hemolíticas (ingesta de sustancias oxidantes) y raramente en niños para prevenir el retraso mental o en el crecimiento. También son necesarias durante el embarazo.

α -talasemias no deleción

Hasta la actualidad se han descrito más de 70 tipos diferentes de α -talasemias no deleción. La mayoría afectan al gen α_2 y pueden alterar el procesamiento del ARN o la traducción sin que se halla descrito hasta la actualidad ninguna mutación en los promotores de los genes α . La mayoría de estas mutaciones son privativas de pocas familias salvo las mutaciones que se presentan con relativa frecuencia en algunas poblaciones. La gravedad del fenotipo α -talasemia se relaciona proporcionalmente con el número de genes afectados y el grado en que la mutación específica disminuye la expresión de dichos genes. De esta forma, la expresión de las α -talasemias no deleción que afectan al gen α_2 son más graves que las que afectan al gen α_1 y a las α -talasemias deleción, ya que se expresa de dos a tres veces más. En los casos de enfermedad de la Hb H donde el alelo α^+ es por no deleción, la expresión es mayor que si fuera por deleción, de forma que se pueden comportar fenotípicamente como una talasemia intermedia grave o mayor. En algunos casos de α^+ -talasemia homocigota no deleción por cadenas hiperinestables como la *Hb Constant Spring* o la *Hb Agrinio*, la expresión fenotípica no es de un rasgo talasémico α sino de una enfermedad de la Hb H (talasemia intermedia).

Formas infrecuentes

- $\delta\beta$ -talasemia. Hay una supresión de la síntesis de cadenas β y δ ocasionadas por deleciones de estos genes en el cromosoma 11. Se observa con relativa frecuencia en el área mediterránea española. La forma heterocigota cursa de manera asintomática, con elevación de la Hb F (5-20%) y el resto de las Hb

normales. El hemograma es muy parecido al de la β -talasemia menor (microcitosis e hipocromía), con la que hay que hacer el diagnóstico diferencial. La Hb A₂ es normal o está disminuida, y el aumento de Hb F y de la ADE nos ayudará a definir la $\delta\beta$ -talasemia. En los sujetos homocigotos, la clínica corresponde a una talasemia intermedia, sintetizándose exclusivamente Hb F.

- *$\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemia*. Existe una ausencia de síntesis de las cadenas ϵ , γ , δ y β debido a grandes deleciones de todo el *cluster* β o del β -LCR. No se han descrito casos homocigotos porque se piensa que son incompatibles con la vida. Los casos heterocigotos presentan anemia microcítica muy marcada al nacimiento, incluso con requerimientos trasfusionales, para luego, con el crecimiento, mejorar y alcanzar en la primera infancia niveles de Hb superponibles a las β -talasemias heterocigotas, aunque con Hb A₂ y F normal. La mayoría de estos casos corresponden a mutaciones *de novo*, lo que dificulta el diagnóstico al no presentar los progenitores en estos casos microcitosis.
- *Hb Lepore y variantes*. Es consecuencia de un *crossing-over* no homólogo entre los genes β y δ , con el resultado de un gen híbrido que codifica una globina mixta $\delta\beta$, pero cuya síntesis está disminuida. Hay formas heterocigotas y homocigotas con expresión clínica similar a las β -talasemias. En la mayoría de los equipos de cromatografía de alta resolución la Hb Lepore se eluye a

la altura de la Hb A₂ y puede ser mal interpretada, por lo que para su correcta identificación hay que recurrir a otras técnicas, como la electroforesis convencional, donde su movilidad electroforética es similar a la de la Hb S, la electroforesis capilar, la cromatografía de alta resolución de fase reversa de cadenas o técnicas de biología molecular.

- *Persistencia hereditaria de Hb F*. Este término agrupa una serie de trastornos en los que hay una síntesis persistente de Hb F en la vida adulta por sobreexpresión de los genes γ , sin alteraciones hematológicas importantes. En algunos casos es debido a grandes deleciones de los genes β y δ con la pérdida de zonas reguladoras intergénicas (silenciadoras) de la expresión de estos genes γ . De esta forma, en estas deleciones el aumento de síntesis de Hb F es suficiente para compensar la falta de síntesis de cadenas β y δ y que no exista desequilibrio de cadenas, y por tanto, no habrá ni microcitosis ni hipocromía. En otras ocasiones es debido a mutaciones puntuales en los promotores de los genes γ o a mutaciones en otros determinantes fuera del locus o *cluster* β que determinan una sobreexpresión de los genes γ por mecanismos epigenéticos. Ambas formas pueden ser homocigotas y heterocigotas. Además de la diferente movilidad electroforética, la Hb F se puede demostrar en el interior de los hematíes por medio de la técnica de Kleihauer (elución ácida sobre porta).

7

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRACORPUSCULARES O EXTRÍNSECAS

E. J. Salido Fierrez, M. Berenguer Piqueras

Introducción. Anemias hemolíticas extracorpúsculares inmunes. Anemias hemolíticas extracorpúsculares no inmunes

INTRODUCCIÓN

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

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

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRACORPUSCULARES INMUNES

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

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

Anemias hemolíticas autoinmunes

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

El diagnóstico de la AHAi se basa en la detección en un paciente de anticuer-

Tabla I. Clasificación de las anemias hemolíticas

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

Tabla II. Clasificación de las anemias hemolíticas inmunes

Autoinmunes	Por autoanticuerpos calientes: <ul style="list-style-type: none"> • Idiopáticas • Secundarias Por autoanticuerpos fríos: <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por crioaglutininas (idiopática o secundaria) • Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i> (idiopática o secundaria)
Inducidas por fármacos o inmunomedicamentosas	Mecanismo autoinmune Mecanismo de hapteno Mecanismo del neoantígeno
Aloinmune o isoimmune	Enfermedad hemolítica del recién nacido Reacciones transfusionales
Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i>	

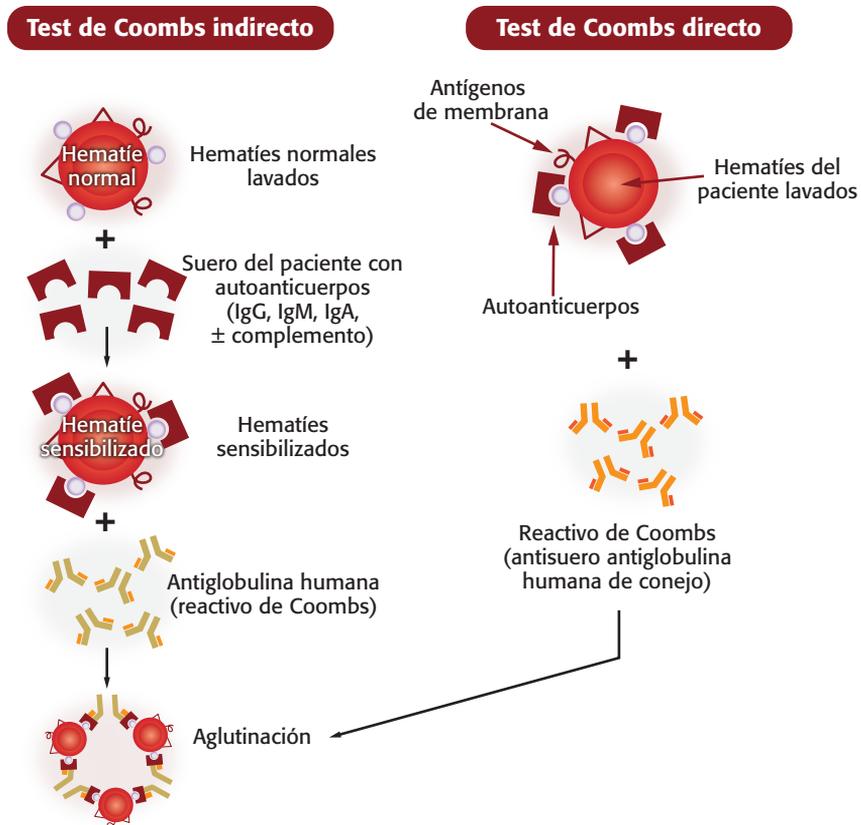
pos dirigidos contra sus propios hematíes. La técnica utilizada para detectarlos es la prueba de antiglobulina directa o test de Coombs directo (TCD), que, salvo raras excepciones, será siempre positivo en estos pacientes (**fig. 1**).

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

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

- AHAI por autoanticuerpos fríos (IgM) o crioaglutininas, con capacidad aglutinante y hemolítica entre 0 °C y 20 °C
- AHAI por autoanticuerpos bifásicos (anticuerpo o hemolisina de Donath-Landsteiner) que se fijan a la membrana a baja temperatura y producen hemólisis a 37 °C.

Esta terminología, todavía útil en la práctica, ha sido sustituida, en parte, por una terminología inmunológica en base al tipo de molécula que detecta el



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

test de Coombs en la membrana del hematíe: IgG, IgM y/o complemento (C).

Si se detectan en el test de Coombs directo únicamente fracciones del complemento sobre la membrana, tienen que considerarse dos mecanismos fisiopatológicos:

- Que el anticuerpo que se combinó con el antígeno eritrocitario activó la vía clásica del complemento y después se disoció de la membrana.
- Que el complemento ha sido activado por alguna reacción inmunológica en el plasma y, secundariamente, alguno de sus componentes, generalmente C3b, se fija en la membrana del hematíe, que actúa como diana inocente.

En la **tabla III** se resumen las características generales de los autoanticuerpos más comunes en la AHAI. Debe recordarse que más del 80% de las AHAI están producidas por anticuerpos calientes.

Etiopatogenia

El mecanismo fisiopatológico de la hemólisis difiere según el tipo de autoanticuerpo implicado. Hay tres hipótesis fundamentales en relación con la autoinmunización de las células rojas.

La primera considera que la anomalía primaria reside en la membrana del eritrocito. Algunos de los antígenos de la membrana del hematíe serán modificados por la acción de enzimas bacterianas, por sustancias químicas o por la incorporación a ella de antígenos bacterianos o víricos, convirtiéndose en autoantigénicos.

La segunda hipótesis considera que los anticuerpos en la AHAI no lo serían en sentido estricto. Serían anticuerpos frente a antígenos heterólogos, de estructura similar a aquellos antígenos de

células rojas normales con los que presentan reacción cruzada. Esta hipótesis es probablemente cierta en la AHAI con anticuerpos de especificidad I-i, asociada a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y otras infecciones víricas. No parece en cambio razonable en la AHAI por anticuerpos calientes, de especificidad antilocus Rh, si tenemos en cuenta que los antígenos Rh existen prácticamente solo en el hombre y primates.

La tercera hipótesis sitúa la anomalía dentro del propio sistema inmune, que pierde la capacidad de reconocer los antígenos como propios. El problema residiría en los mecanismos que controlan la formación de anticuerpos. Esta teoría explica en parte las AHAI asociadas a los síndromes linfoproliferativos y las enfermedades autoinmunes.

Los estudios realizados con hematíes marcados con isótopos radiactivos han aclarado los mecanismos de hemólisis:

- En las AHAI por anticuerpos calientes la hemólisis es generalmente extravascular, es decir, los eritrocitos sensibilizados (autoanticuerpo "unido" a la membrana) con autoanticuerpos calientes (IgG) son destruidos por el sistema mononuclear fagocítico (SMF) hepático y esplénico, y en la médula ósea por eritrofagocitosis. La concentración del anticuerpo sensibilizante en la membrana del hematíe, la capacidad de fijar complemento, la cantidad de antígeno frente al que se dirige el anticuerpo, así como el estado del SMF, influyen tanto en el tipo de hemólisis como en la intensidad de la misma. Los macrófagos del SMF presentan receptores para el fragmento Fc de las IgG (especialmente las IgG1 e IgG3) y para las fracciones C3 y C4b del complemento, por medio de los cuales re-

Tabla III. Características generales de las anemias hemolíticas autoinmunes

	Autoanticuerpos calientes	Autoanticuerpos fríos (crioaglutininas)	Hemolisinas bifásicas (anticuerpos de Donath-Landsteiner)
Inmunoglobulina	IgG; a veces IgM e IgA	IgM	IgG
Especificidad antigénica	Anti-Rh	Anti-I-i	Anti-P
Fijación de complemento	Raro	Sí	Sí
Activación completa de la cascada del complemento	Raro	Sí	Sí
Temperatura óptima de reacción	37 °C	< 20 °C (4 °C)	0-20 °C (fijación en frío y hemólisis a 37 °C)
Frecuencia	+++	++	+
Hemólisis	Esplénica (extravasular)	Hepática o intravasular	Intravasular
Etiología	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> - SLP: LLC, LNH - Enfermedades autoinmunes: LES, AR, colitis ulcerosa - Tumores: timoma, quiste desmoide de ovario - Fármacos 	<ul style="list-style-type: none"> • Aguda (infecciosa): <ul style="list-style-type: none"> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - Mononucleosis infecciosa - Otros • Crónica: <ul style="list-style-type: none"> - Idiopática - SLP: linfomas, macroglobulinemia de Waldenström - Neoplasias 	<ul style="list-style-type: none"> • Sífilis terciaria • Posviral (rubéola, sarampión)
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Esferocitos • TCD: anti-IgG positivo o anti-IgG + C positivo o solo para anti-C positivo • TCI: positivo en 2/3 • Autoaglutinación: rara • Autohemólisis: rara 	<ul style="list-style-type: none"> • Esferocitos • TCD: anti-C positivo • Autoaglutinación: +++ • Autohemólisis: ++ • Crioaglutininas positivas 	<ul style="list-style-type: none"> • Esferocitos • TCD: anti-C positivo • Autoaglutinación: 0 • Autohemólisis: +++ • Crioaglutininas bifásicas positivas
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides: efectividad 80% • Esplenectomía • Rituximab • Inmunosupresores • Transfusiones 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar exposición al frío • Plasmaféresis • Agentes alquilantes, inmunosupresores 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar exposición al frío • Transfusiones

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; LLC: leucemia linfocítica crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; SLP: síndromes linfoproliferativos; TCD: test de Coomb directo; TCI: test de Coomb indirecto.

conocen a los hematíes sensibilizados (recubiertos de anticuerpos y/o complemento) y los fagocitan parcial o totalmente. El SMF del hígado funciona como un filtro grosero que aclara células muy anormales. Los hematíes con menos anomalías de superficie son aclarados en el bazo, que actúa como un filtro fino.

- En las AHAI por anticuerpos fríos la hemólisis es generalmente de predominio intravascular. Los anticuerpos IgM son moléculas pentaméricas que tienen múltiples puntos de unión para el complemento y lo fijan fácilmente. Una vez acopladas a la membrana, las primeras fracciones del complemento sirven como opsoninas y facilitan el reconocimiento e ingestión de los hematíes por el SMF, lo que provoca una hemólisis extravascular, predominantemente hepática (células de Kupffer hepáticas). En ocasiones, la cascada del complemento se activa hasta formar el complejo final C5b-C9, que perfora la membrana provocando la hemólisis intravascular.

Los anticuerpos IgG pueden o no fijar complemento, dependiendo de la especificidad antigénica más que de la subclase de IgG. En este proceso interviene la distribución de los antígenos sobre la superficie del eritrocito. Dado que la fijación del complemento requiere dos lugares de unión del anticuerpo en estrecha proximidad, si los antígenos están suficientemente próximos en la membrana, se formará el doblete de IgG, necesario para la fijación del complemento, y al igual que en las células sensibilizadas por IgM, será el SMF hepático (células de Kupffer) el que las retire de la circulación. Si no ha habido fijación del complemento, el daño celular será menor, y serán los macrófagos esplénicos,

que poseen receptores para el fragmento Fc de la molécula de IgG, los que las retirarán de la circulación. La mayoría de las células sensibilizadas son solo parcialmente fagocitadas, y salen a la circulación de nuevo, siendo reconocibles en esta porque, al poseer proporcionalmente menos membrana que citoplasma, adoptan la forma de esferocitos, que al pasar de nuevo por el filtro esplénico son fagocitados definitivamente.

Podemos decir que el complemento desempeña un papel clave en la función biológica de los anticuerpos IgM y que contribuye también a la destrucción celular mediada por anticuerpos IgG. La progresión de las enzimas de la cascada del complemento hasta su fase final o complejo de ataque C5b-C9 es rara, porque existen proteínas de membrana ligadas al fosfatidil-inositol, como el CD55 y CD59, que forman parte del sistema de regulación del complemento e impiden una activación descontrolada de este (véase *fig. 7 capítulo 5*). Los anticuerpos IgG e IgM tienen efectos absolutamente distintos sobre la supervivencia del hematíe, lo que explica muchas de las diferencias clínicas entre las anemias hemolíticas mediadas por IgG y las mediadas por IgM, y conlleva una serie de implicaciones terapéuticas.

Anemia hemolítica autoinmune mediada por autoanticuerpos de tipo IgG (anticuerpos calientes)

Los autoanticuerpos de tipo IgG reaccionan con los antígenos de los hematíes a la temperatura del organismo (37 °C) y son llamados *autoanticuerpos calientes*.

Clínica

La forma idiopática adquirida se da en ambos sexos y a todas las edades. Aunque se denomina idiopática, una investigación cuidadosa conducirá al

diagnóstico de la enfermedad que ocasiona el trastorno en más del 50% de los casos (**tabla III**). Las enfermedades que con más frecuencia se asocian con la AHAI por anticuerpos calientes son los síndromes linfoproliferativos (linfomas, leucemia linfoide crónica), seguidos de las colagenopatías autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico.

El grado de hemólisis es variable, estando bien compensada en algunos pacientes, mientras que en otros la respuesta medular compensatoria es insuficiente, por lo que aparece la anemia; en estos casos se produce un comienzo brusco de malestar y debilidad, con una disminución rápida de la concentración de hemoglobina y síntomas de anemia aguda. En el examen físico hay ictericia y esplenomegalia, en relación con la intensidad de la hemólisis. En los casos secundarios, a los datos del síndrome anémico y del síndrome hemolítico de carácter agudo y extravascular, el enfermo presentará, además, la clínica asociada de la enfermedad de base (adenopatías, fiebre, sudación profusa, dermatitis, artritis).

En pacientes embarazadas, el anticuerpo IgG puede cruzar la barrera placentaria y provocar una AHAI en el feto.

Datos de laboratorio

- Hemograma: el hemograma revela una anemia de grado variable, generalmente normocítica normocrómica, aunque si la respuesta reticulocitaria es intensa se producirá una macrocitosis por el aumento de reticulocitos (hematíes de mayor tamaño). Los leucocitos pueden ser normales o estar elevados de forma reactiva, y el número de plaquetas es normal. La asociación en un enfermo de AHAI idiopática y trombocitopenia inmune primaria recibe el nombre de *síndrome de Evans* (au-

toanticuerpos contra los hematíes y contra las plaquetas).

- Frotis de sangre periférica: se trata de una anemia regenerativa, el índice de reticulocitos está muy elevado, lo que determina la presencia de anisocitosis-macrocitosis y policromatofilia. También se observarán abundantes esferocitos y, si la hemólisis es intensa, incluso eritroblastos.
- Test de Coombs directo: generalmente es positivo con antisuero antihumano poliespecífico. La utilización de antiseros monoespecíficos revela la presencia mayoritaria en la membrana del hematíe de anticuerpos IgG aunque a veces están asociadas a IgM, IgA o complemento (**tabla III**). De forma excepcional, algunos pacientes pueden tener el test de Coombs directo negativo, si hay pocas moléculas de IgG, dada la insensibilidad del test para detectar las escasas moléculas de IgG sobre sus células.
- Test de Coombs indirecto: es positivo también en el 75% de los enfermos. Tanto el autoanticuerpo libre en suero como el obtenido por elución de los hematíes reaccionan con los hematíes normales, mostrando en la mayoría de los casos una especificidad para todos los antígenos del sistema Rh (panaglutinina).
- La bilirrubina indirecta y la lactato-deshidrogenasa (LDH) están elevadas, y la haptoglobina y hemopexina *séricas*, reducidas.
- El medulograma mostrará hiperplasia de la serie roja y, en ocasiones, descubrirá un síndrome linfoproliferativo no diagnosticado.

Tratamiento

La AHAI puede presentarse como una emergencia que aconseja la transfusión inmediata del paciente, pese a los ries-

gos que implica. El autoanticuerpo unido a las células y el que está libre en suero hacen difícil el correcto tipaje ABO y Rh del paciente y, además, hacen prácticamente imposible encontrar unidades de concentrados de hematíes compatibles. Si la transfusión es imprescindible, se tendrá en cuenta que la vida media de los hematíes transfundidos será reducida y que se deben escoger las unidades con el fenotipo más compatible posible, ya que estos pacientes tienen más facilidad para desarrollar aloanticuerpos. También es importante descartar la presencia de aloanticuerpos asociados, particularmente en pacientes con transfusiones o embarazos previos. La transfusión debe administrarse lentamente, con una monitorización estrecha del paciente para descubrir los signos de hemólisis intravascular que pudieran producirse.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides a dosis altas (prednisona, 1-1,5 mg/kg/día durante 3 semanas. El objetivo es que la hemoglobina alcance un valor de 110 g/l. Los esteroides tienen una triple acción terapéutica:

- Actúan de forma inmediata suprimiendo la fagocitosis de los hematíes sensibilizados por IgG en el SMF.
- Tienen un efecto retardado suprimiendo la síntesis de autoanticuerpos.
- Inhiben la interacción antígeno-anticuerpo, evitando la sensibilización. Este efecto no ha sido demostrado experimentalmente.

La respuesta clínica se evidencia en general tras la primera semana de tratamiento. Si durante la primera semana no se manifiesta esta mejoría, la dosis inicial de prednisona debe mantenerse durante un mínimo de 3 semanas antes de considerarla ineficaz. Una vez que la cifra de hemoglobina del paciente se ha estabilizado en niveles normales (remisión), se reduce

la prednisona de forma progresiva hasta suspenderla o hasta el mínimo necesario para mantener el nivel de hemoglobina alcanzado. Si para mantener el estado de remisión el paciente precisa dosis de prednisona superiores a 15 mg/día, deben considerarse otras medidas terapéuticas. La corticoterapia constituye el tratamiento de elección y consigue la remisión del proceso en el 80% de los casos idiopáticos y en el 50% de los secundarios.

La esplenectomía es el tratamiento de elección en los casos refractarios a corticoides. Consigue la remisión de aproximadamente el 70% de los casos idiopáticos y del 30% de las formas secundarias, pero muchos pacientes recaen. No obstante, los pacientes esplenectomizados suelen responder de nuevo a los esteroides, y se controlan bien con dosis bajas de prednisona.

Alternativamente a la esplenectomía se puede emplear con similares resultados el rituximab. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-CD20, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG₁ humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y las cadenas pesadas murinas. Su mecanismo de acción es actuar contra los linfocitos B (que son CD20+), con lo que consigue inhibir los mecanismos de la respuesta inmunitaria dependientes de estas células, tales como la producción de anticuerpos o la función de linfocitos T dependiente de su interacción con linfocitos B. El rituximab provoca la destrucción de las células B a través de distintos mecanismos:

- *Lisis mediada por complemento.* Una vez unida a la célula B, la molécula de rituximab, a través de su región constante humana de la IgG₁, fija la proteína del complemento C1q, que pone en marcha la casca-

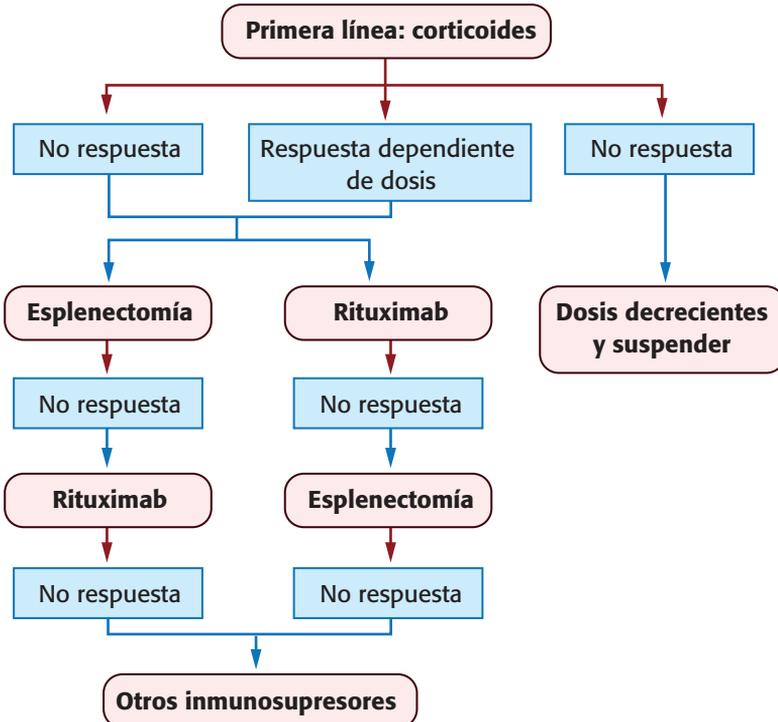
da del complemento y, finalmente, la lisis de los linfocitos B.

- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA).** A través de su porción Fc, la molécula de rituximab se une a células del sistema inmunitario tales como células citolíticas (*natural killer*) o macrófagos, que poseen receptores Fc.
- **Inducción de apoptosis.** El rituximab es capaz de inducir apoptosis en linfocitos B. Esta acción se relaciona con el control del flujo de calcio a través de la membrana celular, y es la única que probablemente esté relacionada con el papel biológico de CD20.

El rituximab constituye un tratamiento alternativo a la esplenectomía y a los inmunosupresores clásicos. Más de la mitad de los pacientes con AHAI por an-

ticuerpos calientes que reciben rituximab responden a este, con una significativa proporción de respuestas y remisiones mantenidas tanto en las formas primarias como en las secundarias. El rituximab puede retrasar o eliminar la práctica de la esplenectomía en algunos pacientes, y prácticamente ha hecho desaparecer el uso de los inmunosupresores clásicos. Sin embargo, aún es motivo de controversia si debe utilizarse antes o después de la esplenectomía en el algoritmo terapéutico (**fig. 2**). Probablemente sea más recomendable la esplenectomía en pacientes con edad inferior a 65-70 años sin comorbilidades, con buena situación basal y con un tiempo desde el diagnóstico no superior a 6-12 meses.

Cuando han fracasado los tratamientos previos, o existe contraindicación para su uso, se emplean otros inmunosupre-



► **Figura 2.** Algoritmo terapéutico en las anemias hemolíticas autoinmunes.

sores. La utilización de azatioprina a dosis de 50-200 mg/día, ciclofosfamida a dosis de 50-150 mg/día, ciclosporina o micofenolato mofetil, consigue la remisión de la hemólisis en el 40-60% de los enfermos resistentes a esteroides y esplenectomía. No obstante, estos tratamientos poseen importantes efectos secundarios que deben vigilarse, especialmente la supresión medular.

La timectomía, el tratamiento con andrógenos, 2-clorodeoxiadenosina o inmunoglobulinas intravenosas, y el recambio plasmático terapéutico se han usado con grados variables de éxito en casos extremos de no respuesta a las medidas terapéuticas habituales. El tratamiento con dosis masivas de inmunosupresores (ciclofosfamida), seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos pertenece al campo experimental.

El tratamiento definitivo de la anemia hemolítica autoinmune secundaria es el de la enfermedad subyacente y la eliminación de los posibles agente causales.

Anemia hemolítica autoinmune por autoanticuerpos fríos (IgM) o enfermedad por crioaglutininas

Las aglutininas frías IgM, fijadoras de complemento, existen a bajo título en prácticamente todos los sueros humanos normales. Estos anticuerpos carecen de significación clínica, su temperatura óptima de reacción (4 °C) impide la aglutinación y la hemólisis *in vivo*.

En determinadas situaciones clínicas, ya sea sin causa conocida (síndrome de aglutininas frías primario) o asociado a otras enfermedades (**tabla III**), el individuo puede sintetizar una crioaglutinina IgM a alto título, y con capacidad para reaccionar a temperaturas que pueden alcanzar los hematíes al circular por los capilares de extremidades, donde la temperatura es menor, induciendo la hemólisis *in vivo*.

Siguiendo a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, y con menos frecuencia la mononucleosis infecciosa o la infección por citomegalovirus, el enfermo sintetiza transitoriamente anticuerpo IgM policlonal, de especificidad anti-I/i, que suele producir un cuadro hemolítico agudo. La síntesis del anticuerpo desaparece cuando el enfermo se recupera de la infección.

La enfermedad de aglutininas frías suele diagnosticarse en personas de edad avanzada, en las que el grado de hemólisis es generalmente discreto y su comienzo insidioso. No es rara su asociación a síndromes linfoproliferativos, en los que las crioaglutininas pueden estar producidas por el clon maligno, y menos frecuentemente a otras enfermedades. El anticuerpo en estos enfermos es de origen monoclonal y de especificidad anti-I, raramente anti-i. En un rango variable de bajas temperaturas *in vivo*, el anticuerpo IgM se fija a los hematíes y fija C1q sobre la membrana. Cuando los hematíes sensibilizados circulan por áreas corporales más calientes, la IgM se desprende del hematíe, pero la secuencia de activación del complemento prosigue, y si la cantidad de C1q fijada fue suficiente, será posible la activación de la secuencia completa con hemólisis intravascular. Lo usual, sin embargo, es que la activación se pare con la fijación de C3b, y dado que los macrófagos del hígado (células de Kupffer) tienen receptores para el C3b, se produzca allí la fagocitosis de los hematíes sensibilizados con esta fracción. El C3b, por la acción del factor inactivador del C3b (factor I) y del factor H, es transformado rápidamente en C3b inactivo, que de nuevo, por la acción del factor I, es escindido en C3c y C3d. El C3d permanece en la membrana del hematíe, y dado que no existe receptor para el C3d en los macrófagos, las células sensibilizadas por esta fracción escapan a la hemólisis.

Clinica

La mayoría de los pacientes padecen una anemia hemolítica crónica con o sin ictericia. En otros, la exposición al frío puede seguirse de crisis hemolítica intravascular aguda con hemoglobinuria, la cual se puede demostrar en la tinción de Perls del sedimento de orina (hemosiderinuria, **fig. 3**), a la vez que las partes expuestas adquieren una coloración azulada y presentan dolor, fenómeno conocido como *acrocianosis*, causado por la agregación de los hematíes en los vasos superficiales dificultando el flujo sanguíneo.

La exploración física es normal en el síndrome de aglutininas frías idiopático, de forma que el hallazgo de esplenomegalia y/o adenopatías es muy sugestivo de síndrome linfoproliferativo asociado.

Datos de laboratorio

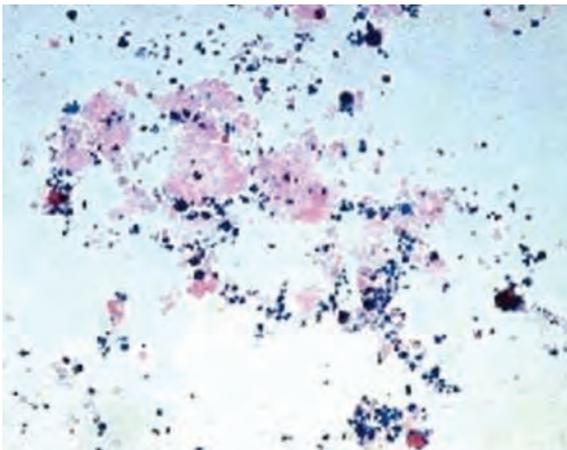
La anemia generalmente es discreta, así como la esferocitosis y la hiperbilirrubinemia. Se observa autoaglutinación en el frotis (hematíes en "pilas de monedas"), a menos que se haya realizado estrictamente a 37 °C. La autoaglutinación es máxima a 4 °C y desaparece a 37 °C. Debido a la dependencia de la unión antígeno-anticuerpo con respecto a la temperatura, los hematíes de estos pacientes fijan relativa-

mente pequeñas cantidades de autoanticuerpo IgM (Coombs directo débilmente positivo), que, además, es lábil y desaparece de la superficie de los hematíes, de forma que solo queda la fracción C3 (C3b, C3c y C3d); sin embargo, el suero contiene concentraciones elevadas de dicho anticuerpo. La determinación del ABO y Rh en pacientes con aglutininas frías puede ser particularmente difícil por la tendencia de dichos anticuerpos a aglutinar todos los hematíes. Será conveniente determinar el grupo sanguíneo tras lavar los hematíes con suero fisiológico templado. El diagnóstico se establece obteniendo el título de crioglutininas y un test de Coombs directo positivo para IgM (no siempre) y complemento (C3). La velocidad de sedimentación globular está muy aumentada.

Tratamiento

Evitar la exposición al frío es una medida profiláctica básica.

Es fundamental el tratamiento de la enfermedad de base si la hay (neumonía, linfoma, etc.). Mejora la hemólisis, posiblemente por disminución de la síntesis de crioglobulina. Clásicamente, en casos graves se han empleado agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida, con resultados pobres sin embargo.



► **Figura 3.** Hemosiderinuria (tinción de Perls en orina). Se observan los acúmulos de hemosiderina teñidos en azul.

Cabe destacar el papel del rituximab, al igual que en la AHAI, que ha mostrado buenos resultados y respuestas duraderas en más de la mitad de los pacientes.

En los casos en los que no pueda evitarse la transfusión, esta debe hacerse con concentrados de hematíes calentados por los medios adecuados y manteniendo al paciente en un ambiente templado.

El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas y el recambio plasmático terapéutico pueden tener valor en pacientes con hemólisis grave que no remite con las medidas previas.

Los esteroides y la esplenectomía son ineficaces.

Hemoglobinuria paroxística a frigore

Clásicamente se ha considerado ligada a la sífilis terciaria, pero se ha observado también en el curso de muchas infecciones víricas (gripe, mononucleosis infecciosa, varicela, etc.).

Actualmente los raros casos detectados en adultos se caracterizan por episodios recurrentes de hemólisis masiva tras la exposición al frío. Sin embargo, se ha descrito una forma más común de anemia hemolítica autolimitada en niños tras infecciones víricas con el mismo anticuerpo. Las características de este anticuerpo bifásico, también denominado *anticuerpo de Donath-Landsteiner*, se exponen en la **tabla III**. Es una IgG con especificidad para el grupo sanguíneo P, que activa muy eficazmente la cascada del complemento a bajas temperaturas. Cuando el paciente se expone al frío, el anticuerpo de Donath-Landsteiner se fija a los hematíes a su paso por los capilares de las extremidades e inicia la activación de la vía clásica del complemento. Al volver a la circulación central a 37 °C, el anticuerpo se disocia de la membrana, pero la cascada del complemento llega al complejo

de ataque de membrana provocando una hemólisis intravascular rápida y grave.

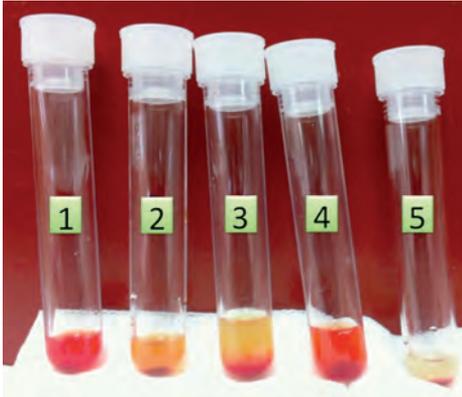
Tras la exposición al frío, los pacientes presentan una gran afectación del estado general, con fiebre, escalofríos, dolor lumbar y retortijones, seguida de emisión de orinas oscuras. Esta sintomatología dura varias horas, y a veces se acompaña de urticaria y fenómeno de Raynaud.

El laboratorio demostrará las características de una hemólisis intravascular con descenso rápido de la hemoglobina durante la crisis, así como la presencia de hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria. Además, existirá reticulocitosis, esferocitosis, aumento de la bilirrubina indirecta y marcado descenso del complemento y la haptoglobina. El test de Coombs directo es positivo al complemento durante la crisis, sin detectar IgM. Para realizar el diagnóstico definitivo y diferenciarla de las AHAI por anticuerpos fríos, se precisa la identificación de la hemolisina mediante el test de Donath-Landsteiner y demostrar su naturaleza bifásica. Consiste en incubar el suero del paciente con hematíes a 4 °C y posteriormente incubar la mezcla a 37 °C, tras lo cual se produce una intensa hemólisis. A veces es necesario poner suero fresco humano ABO compatible como fuente de complemento (**fig. 4**).

El tratamiento es el de la enfermedad subyacente y evitar la exposición al frío. Los casos infantiles asociados a infecciones víricas son autolimitados y tienen muy buen pronóstico.

Anemia hemolítica inmune inducida por fármacos

Hasta en el 20-35% de las anemias hemolíticas inmunes se descubre un fármaco como factor causal de la hemólisis (**tabla IV**). Los medicamentos pueden provocar hemólisis de diferentes tipos (**fig. 5**).



► **Figura 4.** Prueba de Donath-Landsteiner. Obsérvese la hemólisis del tubo 1 (hematíes O más suero del paciente; doble incubación a 4 °C primero y 37 °C después) y del tubo 4 (igual que el anterior pero añadiendo suero fresco compatible para aportar complemento). El tubo 2 contiene lo mismo que el 1 pero no se ha enfriado previamente a 4 °C. El tubo 3 también, pero en vez de suero del paciente contiene plasma del paciente (el EDTA inhibe el complemento). El tubo 5 es de control negativo (suspensión de hematíes O más suero fresco control y doble de incubación).

Mecanismo autoinmune. Hemólisis autoinmune asociada a tratamiento con alfa-metildopa (anticuerpos independientes del fármaco)

Se postula que los fármacos, en individuos predispuestos, inducen al sistema inmune a generar verdaderos autoanticuerpos, generalmente IgG, contra proteínas de la membrana del hematíe, habitualmente las proteínas del grupo sanguíneo Rh. Los autoanticuerpos se unen a la superficie del hematíe en ausencia del fármaco (anticuerpos independientes del fármaco) y son virtualmente indistinguibles de la AHAI, con un test de Coombs directo positivo. La

Tabla IV. Algunos fármacos implicados en las anemias hemolíticas inmunes

Anemia hemolítica autoinmune (anticuerpos independientes del fármaco)

- Alfa-metildopa
- Levodopa
- Fludarabina
- Antiinflamatorios no esteroideos

Anemia hemolítica inmune (anticuerpos dependientes del fármaco)

Mecanismo hapteno:

- Penicilina
- Tetraciclinas
- Cefalosporinas
- Eritromicina

Mecanismo neoantígeno:

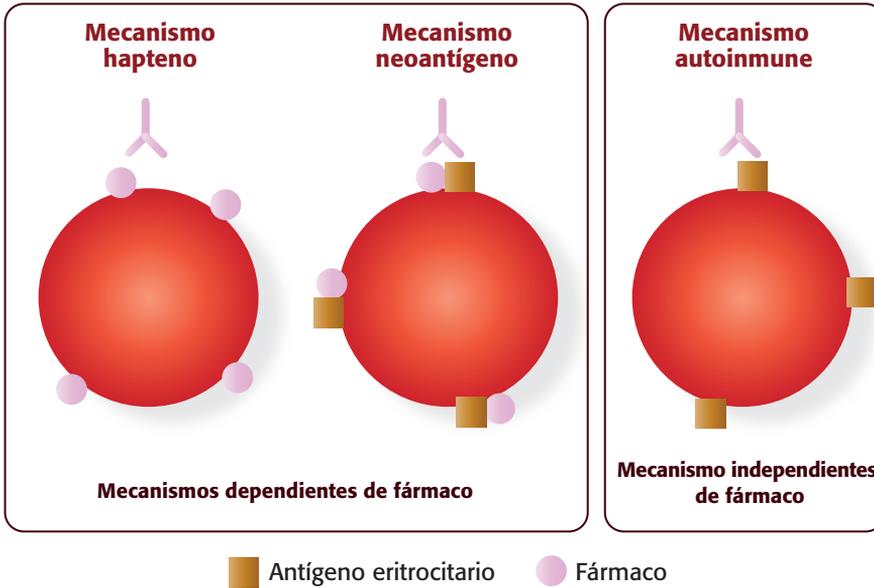
- Antipalúdicos (quinina, quinidina)
- Analgésicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol)
- Sulfamidas
- Diuréticos (tiacidas)
- Neurolépticos (clorpromacina)
- Antihistamínicos

posibilidad de desarrollar el anticuerpo es proporcional a la dosis y duración del tratamiento farmacológico.

El ejemplo más característico de este mecanismo es el de la alfa-metildopa, empleada en el tratamiento de la hipertensión, así como el de algunos antiinflamatorios no esteroideos.

Clinica

Desde los 3 a 6 meses de iniciar el tratamiento, el 10-36% de los enfermos muestran un test de Coombs directo positivo. La hemólisis se desarrolla gradualmente, suele ser moderada y es predominantemente extravascular (secuestro esplénico).



► **Figura 5.** Mecanismos etiopatogénicos de la anemia hemolítica inmune inducida por fármacos. El medicamento se une a la membrana, y el anticuerpo solo al medicamento, que actúa como hapteno.

Datos de laboratorio

- Anemia en relación con el grado de hemólisis.
- En el frotis de sangre periférica se hallan reticulocitos aumentados, policromasia y esferocitosis.
- Test de Coombs directo positivo, con antisuero poliespecífico anti-IgG.
- El test de Coombs indirecto es también positivo, con o sin el fármaco. Los signos inespecíficos de hemólisis serán positivos también.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico de las anemias hemolíticas inmunes inducidas por fármacos es fundamental una historia de exposición previa a los mismos. La positividad del test de Coombs excluye las anemias hemolíticas congénitas, y las características de laboratorio expuestas en la **tabla V** ayudarán a diferenciarlas de la AHAI. La

mejoría de la hemólisis al retirar el fármaco también es útil en el diagnóstico diferencial con la AHAI.

Tratamiento

La retirada del fármaco es el único tratamiento necesario y no es obligatorio si no existe hemólisis. El proceso hemolítico suele remitir unas semanas tras la retirada, aunque el test de Coombs directo puede persistir positivo hasta 18 meses después.

En casos raros puede ser precisa la transfusión y el tratamiento con esteroides.

Mecanismo inmune (anticuerpos dependientes del fármaco)

En estos casos es necesaria la presencia del fármaco y del anticuerpo simultáneamente para que se desencadene

la anemia hemolítica (anticuerpos dependientes del fármaco). El anticuerpo se dirige contra el fármaco y no puede detectarse a menos que dicho agente esté también presente en la mezcla de la reacción.

Se distinguen dos tipos de mecanismo:

- *Mecanismo hapteno o absorción de fármaco. Prototipo: penicilina.* En este mecanismo el medicamento o alguno de sus derivados se fija a la membrana eritrocitaria y actúa como hapteno, es decir, se une al anticuerpo sin que este contacte directamente con ninguna estructura eritrocitaria. Se produce con fármacos de bajo peso molecular, que precisan unirse a una proteína (hapteno) para ser inmunógenas y pro-

vocar el desarrollo de anticuerpos. El fármaco (penicilina) se une después firmemente a la membrana del hematíe. El anticuerpo formado (IgG) se une al medicamento absorbido en la membrana y provoca su sequestro esplénico (**fig. 5**). La anemia hemolítica inducida por penicilina se produce con dosis altas del fármaco, ocurre tras 7-10 días de iniciar el tratamiento y cesa entre 1-2 semanas tras retirarlo. Las características clínicas y de laboratorio (**tabla V**) son similares a las producidas por la alfa-metildopa, así como el tratamiento. También la pueden desencadenar otros antibióticos (cefalosporinas, tetraciclinas, eritromicina).

- *Mecanismo complejo inmune o neoantígeno. Prototipo: quinidina.* Con-

Tabla V. Anemia hemolítica inmune mediada por fármacos

	Autoinmune	Mecanismo hapteno	Mecanismo neoantígeno
Prototipo	Alfa-metildopa	Penicilina	Quinina
Anticuerpo antifármaco	Ausente	Presente	Presente
Tipo de anticuerpo	IgG	IgG	IgM o IgG
Test de Coombs directo	Positivo para IgG	Positivo para IgG	Positivo para complemento
Test de Coombs indirecto	Positivo sin fármaco	Positivo a hematíes recubiertos con el fármaco	Positivo con fármaco en el medio
Lugar de destrucción	Bazo	Bazo	Intravascular + SMF
Mecanismo de acción del fármaco	Inducción autoanticuerpo contra antígeno de membrana	Unión a la membrana del hematíe	Formación de un complejo anticuerpo-fármaco-membrana

SMF: sistema mononuclear fagocítico.

trariamente a los del grupo anterior, los fármacos de este grupo se unen débilmente a la membrana del hematíe y solo se precisa una pequeña cantidad del agente para desencadenar la crisis hemolítica, que es mediada por el complemento (**tabla V**). La clásica denominación *complejo inmune* es equívoca, ya que en la mayoría de los casos el fármaco se une a una proteína de la membrana y el complejo parece formar un neoantígeno contra el cual va dirigido el anticuerpo (**fig. 5**); se forma un nuevo antígeno cuando el medicamento interacciona con la superficie del hematíe. Este neoantígeno generaría autoanticuerpos contra el hematíe, que solo actuarían en presencia del fármaco. Los autoanticuerpos, habitualmente IgM o IgG, actúan siempre en presencia de complemento; se unen al fármaco y a la proteína formando un complejo ternario estable que desencadena la activación de la cascada del complemento y la hemólisis intravascular. Los fármacos que actúan a través de este mecanismo son la quinidina, el ácido acetilsalicílico y el paracetamol.

Clinica

A diferencia de las producidas por mecanismo autoinmune o hapteno, en las anemias hemolíticas de mecanismo neoantígeno el enfermo tiene un comienzo agudo con anemia intensa y datos de hemólisis intravascular (hemoglobinuria) en los días que siguen al inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso. Además, la crisis hemolítica puede ocurrir en estos casos tras una sola dosis del medicamento, si el paciente había sido expuesto previamente al mismo. No es raro el desarrollo del fracaso renal agudo secundario a la hemólisis intravascular.

Datos de laboratorio

- Hemograma: anemia intensa (la hemoglobina puede ser de hasta 2-4 g/dl). A veces coexisten leucopenia y trombopenia.
- Frotis de sangre periférica: importante reticulocitosis (recuento de reticulocitos de hasta un 30%). Esferocitosis.
- Mecanismo hapteno: crisis subaguda de hemólisis moderada. Test de Coombs directo positivo para IgG y complemento.
- Mecanismo neoantígeno: crisis aguda de hemólisis intravascular (hemoglobina libre en plasma, hemoglobinuria, hemosiderinuria) así como los hallazgos inespecíficos de la hemólisis. El test de Coombs directo es positivo únicamente para complemento, ya que el anticuerpo es de baja afinidad y se eluye de las células con facilidad al lavarlas, mientras que el complemento permanece unido.
- El test de Coombs indirecto es positivo únicamente en presencia del fármaco.

Tratamiento

La principal medida es retirar el fármaco sospechoso, que no debe administrarse nunca más.

Si la clínica de anemia aguda es muy intensa, se debe transfundir, teniendo en cuenta que la sangre será incompatible en la prueba cruzada, y debe administrarse en pequeñas cantidades y con vigilancia.

Si hay signos, incipientes o establecidos, de fracaso renal, se debe adecuadamente.

Generalmente se produce una mejora sustancial en 1 o 2 semanas; si no fuera así, y el enfermo tuviera una anemia importante, puede iniciarse (aunque su uso es controvertido) el tratamiento con esteroides.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRACORPUSCULARES NO INMUNES

Hiperesplenismo

En las esplenomegalias el bazo puede destruir hematíes normales, así como plaquetas y neutrófilos, al azar.

El diagnóstico se hace por exclusión. Pueden verse esferocitos en el frotis de sangre periférica y el test de Coombs directo es negativo.

El tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

Hemólisis mecánica

Hemoglobinuria de la marcha

La marcha prolongada o carreras largas pueden inducir una anemia hemolítica intravascular transitoria discreta tras el ejercicio. El mecanismo parece ser el trauma de los hematíes al circular repetidamente por los pequeños vasos de la planta del pie. Suele darse en deportistas profesionales.

Hay hemoglobinemia y hemoglobinuria, que remiten espontáneamente sin precisar tratamiento. Deben recomendarse plantillas o calzado de suela blanda.

Alteraciones del corazón y de los grandes vasos (anemia hemolítica macroangiopática)

Como consecuencia de un flujo sanguíneo turbulento en estenosis o regurgitaciones aórticas, de una derivación aortofemoral o traumas en válvulas protésicas malfuncionantes, puede producirse hemólisis intravascular.

La anemia es, en general, moderada, con presencia de esquistocitos en sangre periférica y reticulocitos aumentados. El test de Coombs directo es negativo. Habrá signos de hemólisis intravascular.

Trastornos hemolíticos microangiopáticos

Debido a microtrombos o enfermedad intrínseca de la pared de los vasos, se produce una resistencia al flujo a través de los mismos. Se observa en el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID).

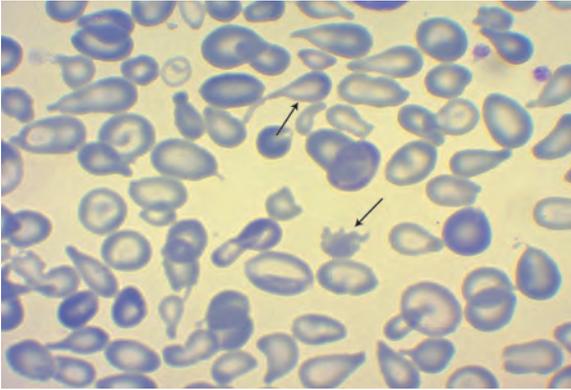
En la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y en el síndrome hemolítico urémico (SHU), además de la hemólisis intravascular grave, hay trombocitopenia y deterioro rápido de la función renal.

Otras situaciones que pueden desarrollar cuadros de hemólisis microangiopática de intensidad variable son las neoplasias avanzadas, pacientes con hemangiomas cavernosos, pacientes sometidos a tratamiento con ciclosporina (trasplantes), la hipertensión maligna y en las reacciones de hipersensibilidad. En estos trastornos, además de los signos de hemólisis intravascular con incremento de la LDH, son típicos los esquistocitos o hematíes fragmentados en el frotis (**fig. 6**).

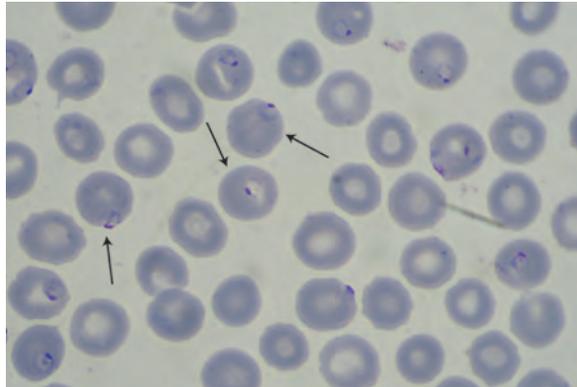
Desórdenes metabólicos y otros agentes químicos y físicos

En las hepatopatías crónicas terminales a veces se produce una anemia hemolítica, con células espiculadas (acantocitos o *spur-cells*). Parece que hay una alteración de la relación colesterol/fosfolípidos en la membrana, lo que hace al hematíe muy rígido.

En la hepatitis alcohólica aguda a veces se produce una hemólisis brusca, con fiebre, hepatomegalia e ictericia (síndrome de Zieve). Los triglicéridos plasmáticos están muy elevados, aunque no hay datos objetivos de que sea la hipertrigliceridemia la que provoque la hemólisis. El cuadro remite con la abstinencia alcohólica, buena nutrición y reposo en cama.



► **Figura 6.** Anemia hemolítica microangiopática. Se observan hematíes fragmentados (esquistocitos).



► **Figura 7.** Paciente con malaria. Se aprecian *Plasmodium* intraeritrocitarios (flechas).

La hipofosfatemia extrema, al inducir una depleción de trifosfato de adenosina en el hematíe y alterar sus propiedades de deformabilidad, puede ser la causa de hemólisis esplénica.

La intoxicación por arsénico, plomo, cobre, compuestos clorados y otros productos industriales, los venenos de insectos, así como las grandes quemaduras o la exposición a altas tensiones de oxígeno, también pueden desencadenar cuadros hemolíticos por diferentes mecanismos.

Agentes infecciosos

Una gran variedad de microorganismos pueden ocasionar anemia hemolítica. Entre los principales mecanismos se encuentran los siguientes:

- Invasión de los hematíes por el microorganismo, como en la malaria, la bartonelosis o la babesiosis (**fig. 7**).
- Elaboración de toxinas hemolíticas (toxina alfa de *Clostridium perfringens*).
- Producción de autoanticuerpos o depósito de complejos inmunes en la membrana del hematíe.

El grado de hemólisis es muy variable y, en general, relacionado con la gravedad de la infección. También es variable el lugar de hemólisis: esplénico en la malaria, intravascular en la infección por *Clostridium*. El tratamiento se basa en los antibióticos, aunque a veces son precisas las transfusiones.

8

INMUNOHEMATOLOGÍA. GRUPOS SANGUÍNEOS

J. M. Cárdenas Díaz de Espada, J. L. Arroyo Rodríguez

*Sistema de grupos sanguíneos. Enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido.
La cadena transfusional*

INTRODUCCIÓN

La inmunohematología aporta las bases científicas para hacer más segura y eficiente la práctica transfusional. Dada la importancia de la transfusión sanguínea en la práctica médica, y pese a que existe un capítulo entero dedicado a la misma (*véase capítulo 31*), parece procedente recordar sus fundamentos para entender mejor la enorme trascendencia de un buen conocimiento de la inmunohematología.

La transfusión sanguínea como herramienta terapéutica se basa en tres requisitos: 1) la compatibilidad inmunológica con el receptor, 2) la viabilidad de la sangre anticoagulada, y 3) el control que evite la transmisión de gérmenes. Su resolución tuvo lugar durante la primera década del siglo xx con: 1) el establecimiento de las reglas de compatibilidad ABO, 2) el uso del citrato como anticoagulante bien tolerado, y 3) la asepsia del proceso. Ello facilitó el uso generalizado de la transfusión en los hospitales de campaña del norte de Francia durante la Primera Guerra Mundial y, terminada la guerra, su difusión en la vida civil. Más

tarde se observó que existían otros antígenos, además del A y el B, que también había que tener en cuenta, se comprobó la eficacia de la separación de la sangre anticoagulada en sus componentes y se detectaron otros gérmenes que podían estar presentes en el donante y no solo como consecuencia de una contaminación de la sangre a transfundir.

En este capítulo examinaremos sucesivamente las respuestas actuales: la inmunohematología (sistemas de grupos sanguíneos, anticuerpos, hemólisis mediada por anticuerpos, pruebas pretransfusionales, enfermedad hemolítica del recién nacido), el procesamiento y transfusión de los componentes sanguíneos (elaboración e indicaciones) y los métodos para el control de agentes transmisibles (selección de donantes, escrutinio de enfermedades infecciosas).

SISTEMA DE GRUPOS SANGUÍNEOS

Un sistema de grupos sanguíneos se define como el conjunto de antígenos que se detectan sobre la superficie de

los eritrocitos, determinado por un locus genético único o por locus estrechamente ligados. Las formas alternativas de los genes en un locus concreto reciben el nombre de alelos. Un individuo hereda pares de alelos idénticos o no idénticos; los individuos que heredan dos alelos idénticos son homocigotos para ese alelo, y heterocigotos si heredan dos alelos diferentes. Cuando hablamos de fenotipo de grupos sanguíneos nos referimos solamente al producto reconocible de los alelos, mientras que el genotipo se refiere a la suma de los alelos heredados de un gen específico; por ejemplo, de-

mos que un sujeto es del grupo A (fenotipo), aunque genotípicamente puede ser AA, AO, etc. Los antígenos producidos por alelos diferentes de un mismo locus se denominan antitéticos.

Hasta el momento han sido 26 los sistemas de grupos sanguíneos descritos, pero consideraremos en este capítulo solo los sistemas ABO y Rh, dada su importancia para la práctica transfusional.

La **tabla I** enumera los antígenos y anticuerpos de otros sistemas de grupos sanguíneos relevantes tanto desde el punto de vista transfusional como de su implicación en el desarrollo de la en-

Tabla I. Sistemas de grupos eritrocitarios

Nombre	N.º	Antígenos	Anticuerpos	Transfusión
ABO	001	A, B, H, A1	Anti-A, anti-B Anti-A1, anti-H Si son reactivos a 37 °C	Hematías negativos para el antígeno Hematías compatibles en antiglobulina a 37 °C
MNS	002	M, N, S, s	Anti-M, anti-S, anti-s y anti-U Si son reactivos a 37 °C Anti-N Si es reactivo a 37 °C	Hematías negativos para el antígeno Hematías compatibles antiglobulina a 37 °C
P	003	P1	Anti-P1 Si es reactivo a 37 °C	Hematías compatibles en antiglobulina a 37 °C
Rhesus	004	D, C, E, c, e,	Anti-D, anti-C, anti-E, anti-c, anti-e	Hematías negativos para el antígeno
Lutheran	005	Lua, Lub	Anti-Lua, anti-Lub	Hematías compatibles en antiglobulina a 37 °C
AntiKell	006	K, k	Anti-K, anti-k	Hematías negativos para el antígeno
Lewis	007	Lea, Leb	Anti-Lea, anti-Leb	Hematías compatibles en antiglobulina a 37 °C
Duffy	008	Fya, Fyb	Anti-Fya, anti-Fyb	Hematías negativos para el antígeno
Kidd	009	Jka, Jkb	Anti-Jka, anti-Jkb	Hematías negativos para el antígeno

fermedad hemolítica fetal y del recién nacido (EHFRN). Incluye también la actividad transfusional en pacientes con aloanticuerpos para antígenos de los grupos eritrocitarios enumerados.

Antígenos de grupos sanguíneos eritrocitarios

Son estructuras carbohidrato o proteicas polimórficas situadas en la membrana del eritrocito. Pueden expresarse solamente sobre los eritrocitos (por ejemplo, el sistema Rh) o también sobre otras células (antígeno P1), sobre tejidos (antígenos MNS) o sobre células sanguíneas y tejidos (antígenos ABO), lo que sugiere que, además de su papel en la transfusión, pueden también intervenir en el trasplante de órganos.

Los carbohidratos en los sistemas ABO, Lewis y P son productos indirectos del gen; los productos directos del gen son enzimas transferasas que producen los determinantes antigénicos por la transferencia de azúcares al sustrato carbohidrato. Los antígenos péptidos son, sin embargo, productos directos del gen, en los que la variación alélica determina la secuencia de aminoácidos heredada y/o la conformación de la proteína. Hay diferencias raciales en la frecuencia de los fenotipos eritrocitarios, cuyo estudio fue útil en el pasado para investigaciones de paternidad o forenses.

La posibilidad de detectar e identificar fácilmente por hemaglutinación los antígenos y anticuerpos de grupos sanguíneos ha hecho posible el tratamiento

transfusional seguro. Los antígenos eritrocitarios tienen capacidad inmunógena y pueden estimular la síntesis de aloanticuerpos capaces de producir hemólisis de las células transfundidas, o de atravesar la placenta y producir EHFRN.

La **tabla II** resume la importancia de los grupos sanguíneos en hematología. En los últimos años el avance en la comprensión molecular de los antígenos de grupos sanguíneos ha permitido responder a cuestiones no resueltas con la hemaglutinación a lo largo de casi un siglo: el genotipo, la identificación de fetos con riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica o el fenotipo eritrocitario de pacientes transfundidos masiva y/o crónicamente, entre otras.

Anticuerpos antieritrocitarios

Casi todos los anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios son inmunoglobulinas IgG o IgM, y solo una minoría tienen un componente IgA. La IgM es más eficaz en la activación del complemento (C) que la IgG, dado que se necesitan dos dominios Fc para activar el C1 y al menos dos moléculas IgG para la activación. Las subclases IgG1 e IgG3 activan el complemento fuertemente, mientras que la IgG2 lo hace débilmente, y probablemente la IgG4 sea incapaz de activar el complemento.

Los anticuerpos antieritrocitarios activos a 37 °C son teóricamente capaces de mediar la destrucción o el secuestro de los hematíes alogénicos incompatibles transfundidos. Asimismo, los anticuerpos antieritrocitarios IgG son capaces de

Tabla II. Importancia de los grupos sanguíneos en hematología/trasplante

- En incompatibilidad materno-fetal de grupos sanguíneos
- En transfusión alogénica
- En trasplante de órganos
- En anemia hemolítica autoinmune

atravesar la placenta y, en teoría, pueden causar EHFRN.

Sistema ABO

Es el sistema de grupos sanguíneos más importante en la práctica clínica, descubierto en 1900 por Karl Landsteiner. Los individuos se clasifican respecto a este sistema en cuatro grupos: A, B, O y AB, aunque se conocen varios subgrupos que solo excepcionalmente tienen importancia clínica.

Los anticuerpos ABO se sintetizan en los primeros 3 a 6 meses de vida, se cree que como respuesta a sustancias en la dieta o en el medio ambiente de estructura química similar a los antígenos ABH. Se dice que son "naturales", y generalmente son una mezcla de IgM e IgG, fijadores de complemento, y con capacidad de producir hemólisis intravascular.

Si se produce una inmunización secundaria como resultado de una transfusión incompatible, un embarazo con feto incompatible o vacunas que contengan antígenos A y/o B, aumentará el componente IgG y su capacidad para reaccionar a 37 °C.

Sistema Rh

Fue descrito por Levine y Stetson en 1939. Es el segundo sistema en importancia en medicina transfusional, y sigue siendo el más importante en hematología neonatal debido a la elevada inmunogenicidad del antígeno D y a la alta prevalencia de individuos D negativos. La facultad para estimular aloanticuerpos con capacidad hemolítica de los cinco antígenos principales del sistema Rh (D, C, c, E, e) puede complicar extraordinariamente la evolución de los pacientes en programas de transfusión crónica (talasemias, anemia drepanocítica, etc.) y de los embarazos de mujeres negativas para algunos de estos antígenos presentes en el feto.

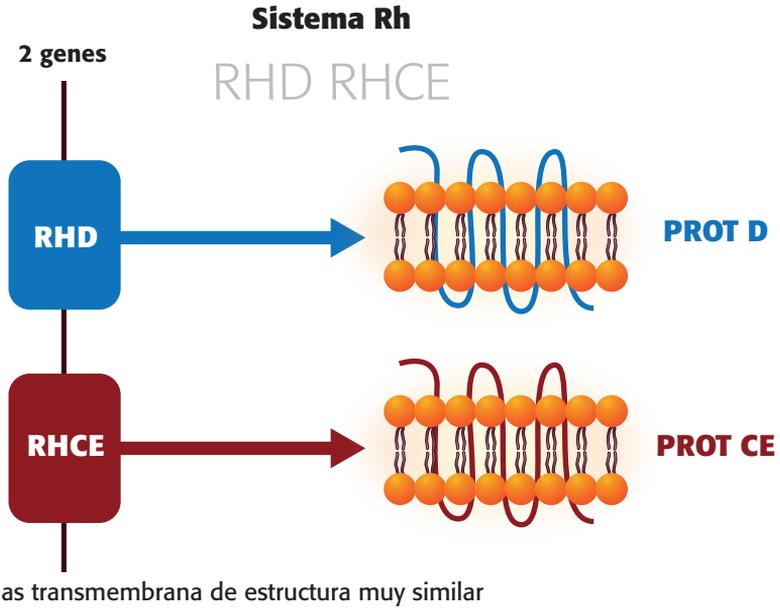
Es fundamental señalar que lo que define a un individuo como Rh positivo o negativo es la presencia o ausencia de antígeno D en la membrana, independientemente de la presencia o ausencia de los antígenos C, c, E, e, que también forman parte del sistema Rh. Desde el punto de vista genético se sabe que el locus RH se sitúa en el cromosoma 1, en el que existen dos genes homólogos estrechamente ligados: RHD y RHCE. De este último existen cuatro alelos: CE, Ce, ce y cE (**figs. 1 y 2**).

Variantes fenotípicas especiales

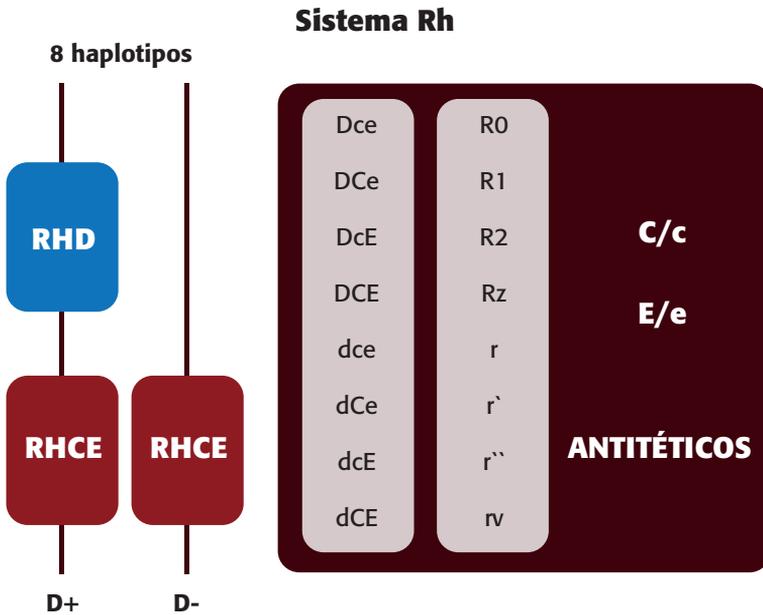
Los individuos conocidos como "Du" tienen una reducción cuantitativa de antígeno D en la membrana y no formarán anti-D aunque sean expuestos a hematíes D alogénicos. Los individuos D parciales tienen antígeno D al que le falta uno o más epítomos; pueden caracterizarse utilizando paneles de reactivos anti-D monoclonales y por la determinación del genotipo por medio de técnicas genómicas. Si estos sujetos se exponen al estímulo de células D alogénicas que poseen el epítomo que a ellos les falta, pueden formar anti-D.

Anticuerpos Rh

Los anticuerpos anti-Rh son consecuencia de la respuesta de un individuo negativo para un antígeno Rh específico a un estímulo antigénico mediado por hematíes positivos para dicho antígeno, básicamente a través de transfusión alogénica o embarazo. Los anticuerpos del sistema Rh son IgG y, generalmente, no activan complemento. El más frecuente es el anti-D, seguido del anti-c y el anti-E; el anti-C es poco habitual en ausencia del anti-D. Es infrecuente el anti-e como aloanticuerpo; sin embargo, en las anemias hemolíticas autoinmunes es común la especificidad anti-e del autoanticuerpo.



► **Figura 1.** Proteínas (PROT) del sistema Rh.



► **Figura 2.** Haplotipos del sistema Rh.

Significado clínico de los aloanticuerpos de grupos sanguíneos

La transfusión de sangre alogénica y el embarazo implican siempre la exposición a un importante número de antígenos capaces de estimular la formación de anticuerpos. La frecuencia con que en la práctica transfusional encontramos unos u otros anticuerpos depende de los factores enumerados en la **tabla III**.

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes repetidamente transfundidos terminan generando aloanticuerpos frente a algún antígeno eritrocitario (esta frecuencia aumenta hasta un 30% en los casos con drepanocitosis). En la población caucasiana las especificidades A, B, D, c, E, e, Kell, Kidd, Duffy y MSs son las asociadas con mayor frecuencia a reacción transfusional hemolítica.

La transfusión de hematíes ABO incompatibles o de plasma incompatible con título alto de hemolisinas ABO es la responsable de la mayoría de las reaccio-

nes hemolíticas transfusionales agudas clínicamente importantes. Los sistemas de hemovigilancia implantados en países de nuestro entorno comunican cada año que hasta el 60% de los efectos adversos asociados a la transfusión se producen por la transfusión de componentes erróneos o la identificación errónea del receptor, y la incompatibilidad ABO constituye la causa evitable más frecuente de morbilidad asociada a la transfusión (**tabla IV**). Es extraordinariamente importante que en los servicios de transfusión se trabaje con procedimientos que garanticen la compatibilidad ABO de los componentes transfundidos.

Actitud transfusional en pacientes aloinmunizados

Todo paciente que ha desarrollado un aloanticuerpo eritrocitario debe, idealmente, ser transfundido con hematíes negativos para el antígeno correspondiente. Sin embargo, no siempre es po-

Tabla III. Factores que condicionan la aloinmunización postransfusional

- Prevalencia de los individuos negativos para un antígeno específico
- Inmunogenicidad de los diferentes antígenos
- Capacidad de respuesta inmune del paciente transfundido o de la mujer embarazada

Tabla IV. Compatibilidad ABO en transfusión de concentrado de hematíes

Grupo ABO del receptor: antígenos en la membrana eritrocitaria	Anticuerpos en plasma	Grupo ABO compatible
O	Anti-A + Anti-B	O
A	Anti-B	A y O
B	Anti-A	B y O
AB	Ninguno	A, B, AB, O

sible preservar el principio de transfundir sangre negativa para el antígeno, y cuando esto sucede, deben seguirse una serie de directrices en función de la importancia clínica que atribuyamos al anticuerpo.

Muchas veces, como recoge la **tabla I**, es suficiente el principio de transfundir sangre que sea compatible cuando realizamos la prueba cruzada a 37 °C. Si no se dispone de sangre compatible, a veces es necesario, por la urgencia de la transfusión, transfundir sangre lo menos incompatible serológicamente que sea posible, hasta que la búsqueda entre miembros de la familia o en centros con amplios paneles de donantes consiga la sangre adecuada.

Cuando se transfunde sangre incompatible, la transfusión debe ser lenta, con observación estrecha del paciente, y a veces precedida del tratamiento con inmunoglobulinas o corticoides, para intentar reducir la hemólisis y la respuesta inmunológica. En esta situación cobra especial importancia valorar si es posible corregir la anemia por otras vías y el grado de urgencia de la transfusión, así como si es factible algún procedimiento de transfusión autóloga.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO

Definición

La enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido (EHFRN) o eritroblastosis fetal se origina como consecuencia de la destrucción de los hematíes fetales provocada por los aloanticuerpos eritrocitarios IgG de la madre que atraviesan la placenta y reaccionan con antígenos de origen paterno presentes en los hematíes del feto pero ausentes en los maternos (**fig. 3**).

La EHFRN se inicia con afectación del feto en el útero y tras el parto del re-

cién nacido (RN). Los efectos clínicos en el feto/RN son muy variables, y abarcan desde cuadros graves de anemia fetal o muerte intraútero, hasta dar lugar únicamente a test de Coombs directo e indirecto positivos en el RN, sin problemas clínicos asociados. Históricamente, se hablaba de *enfermedad Rh* porque habitualmente era producida por anticuerpos de especificidad anti-Rh (D), por ser el antígeno D el más inmunógeno del sistema Rh. Si la madre es Rh (D) negativo, y el padre Rh (D) positivo, el feto puede heredar el antígeno Rh (D) del padre. La madre puede generar anticuerpos frente al antígeno Rh (D), que si son IgG atraviesan la placenta y pueden determinar una reacción hemolítica.

Aunque en el 90% de los casos el antígeno Rh (D) es el responsable de la incompatibilidad fetomaterna, también otros antígenos del sistema Rh pueden producir EHFRN, especialmente el antígeno c, así como antígenos del sistema ABO y de otros sistemas de grupo sanguíneo (Kell, Fya, Jka).

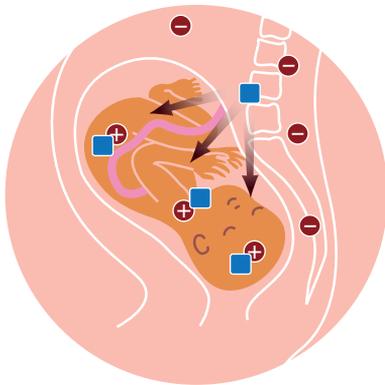
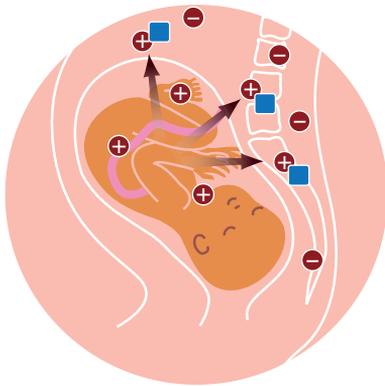
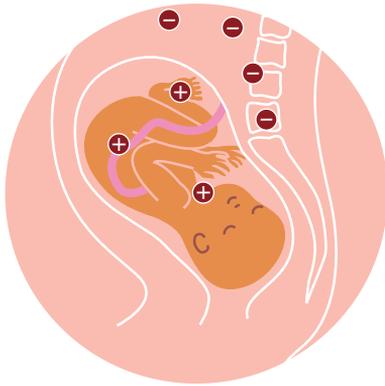
La aloinmunización materna y la EHFRN pueden producirse ya en el primer embarazo, aunque estos casos son muy poco frecuentes.

Patogenia de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido

La mujer gestante puede haber sintetizado aloanticuerpos como consecuencia de una hemorragia transplacentaria fetomaterna en embarazos previos, o tras la recepción de transfusiones o de órganos y tejidos incompatibles.

El aloanticuerpo materno IgG que ha pasado a la circulación fetal se une al antígeno específico presente en los hematíes fetales y produce la destrucción de los mismos, principalmente en el bazo.

Generalmente, en la primera gestación tiene lugar la sensibilización materna primaria y se sintetizan IgM que no



- Célula sanguínea Rh negativa
- ⊕ Célula sanguínea Rh positiva
- Anticuerpos

► **Figura 3.** Aloinmunización en el embarazo.

atravesan la placenta. Si en embarazos posteriores se repite la exposición al antígeno fetal que la sensibilizó previamente, la madre sintetizará anticuerpos de clase IgG (respuesta inmune secundaria) de la misma especificidad, que atravesarán la barrera placentaria y podrán producir hemólisis más o menos grave (**fig. 3**).

La **tabla V** enumera los factores que condicionan la aloinmunización materna.

Clínica de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido

En aproximadamente el 25 % de los casos de aloinmunización materna anti-Rh (D) la hemólisis es tan importante que producirá un cuadro conocido como *hydrops fetalis* (el 50 % de los casos se producirá antes de la semana 34 de gestación), caracterizado por: anemia intraútero grave con insuficiencia cardiaca, hepatoesplenomegalia, edemas y, con frecuencia, muerte intraútero.

En otro 25 % de los casos la hemólisis es menos intensa y el feto puede nacer a término, con clínica de anemia hemolítica que obliga al tratamiento inmediato. Si no se trata, el RN es incapaz de conjugar el exceso de bilirrubina (Bi) indirecta asociada a la hemólisis (la Bi intraútero es metabolizada por la madre). Si la Bi indirecta impregna los núcleos basales cerebrales, se producirá el denominado *kernicterus*, que dará lugar a un daño cerebral irreversible.

En el 50 % restante de los casos, los fetos nacen solo levemente afectados y se recuperan sin tratamiento.

Control de las gestantes para prevenir la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido

En toda gestante, sea Rh (D) positivo o negativo, se deben realizar en el primer trimestre:

Tabla V. Factores que condicionan la aloinmunización materna

- Volumen de la hemorragia fetomaterna
- Antígeno implicado: mayor o menor capacidad inmunogénica
- Expresión homocigota o heterocigota del antígeno
- Repetición del estímulo antigénico
- Compatibilidad ABO fetomaterna*
- Capacidad de respuesta inmune materna

*La incompatibilidad ABO entre la madre y el feto protege parcialmente de la inmunización frente a otros antígenos.

- Tipificación del grupo ABO y Rh (D).
- Escrutinio de anticuerpos eritrocitarios irregulares (EAI), también denominado Coombs indirecto por ser la técnica de estudio empleada.

Si el resultado del EAI es positivo, se procederá a investigar la especificidad del anticuerpo y se decidirá el seguimiento apropiado para el resto del embarazo, en relación con la especificidad del anticuerpo.

A partir de la semana 16 de la gestación es posible determinar si el feto tiene los genes codificadores de los antígenos D, c, E o Kell, por medio del estudio del ácido desoxirribonucleico (ADN) fetal en la sangre de la madre (cffDNA, del inglés *cell-free fetal DNA*). Esta información puede ser útil para el seguimiento clínico del embarazo y para la profilaxis en las madres no sensibilizadas.

Tratamiento de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido

Tratamiento intrauterino

Los fetos tienen gran tolerancia a la anemia, por lo que el objetivo básico del tratamiento fetal consistirá en emplear la transfusión intrauterina de hematíes exclusivamente en los casos en que sea previsible la evolución a *hydrops fetalis* antes de las 32-34 semanas de la gesta-

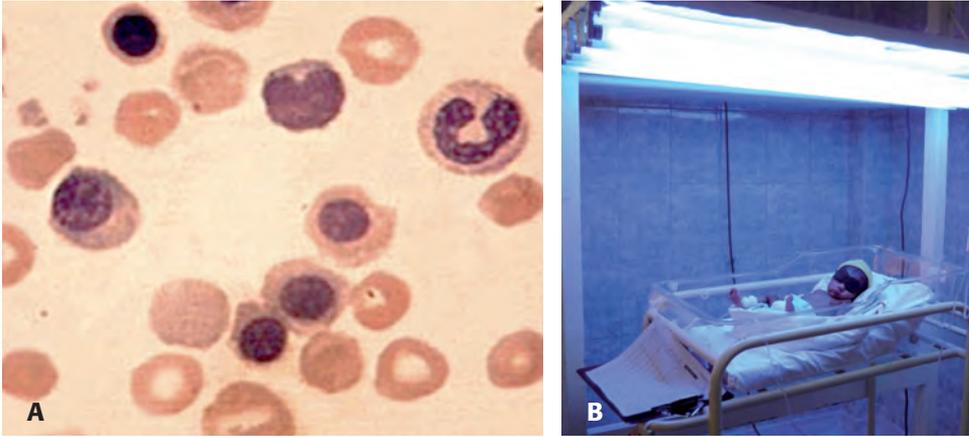
ción. Además, es clave la adecuada planificación de la finalización del embarazo cuando se rebase dicho periodo.

Tratamiento del recién nacido

En el neonato con EHFRN debe evaluarse de forma inmediata su situación clínica, y realizar una analítica en la sangre del cordón umbilical que incluya hemograma para valorar la hemoglobina (Hb), los reticulocitos, el frotis y el estudio de signos biológicos de hemólisis: bilirrubina indirecta y lactatodeshidrogenasa (LDH). Si la Hb es superior a 13 g/dl y la bilirrubina indirecta inferior a 4 mg/dl, el tratamiento habitual es la fototerapia, exponiendo al RN a la luz fluorescente varias horas al día (**fig. 4**).

La exanguinotransfusión se planteará cuando se cumplan todos los criterios que se exponen en la **tabla VI**. Los objetivos son: 1) corregir la anemia, 2) retirar los hematíes sensibilizados, y por tanto la fuente de incremento de bilirrubina indirecta, c) retirar la bilirrubina indirecta para evitar el *kernicterus*, y d) eliminar los anticuerpos circulantes.

Habitualmente se usa la vena umbilical para realizar la exanguinotransfusión. Se deben seleccionar concentrados de hematíes del grupo sanguíneo O Rh (D) negativos en incompatibilidad Rh, o para el antígeno implicado en la hemólisis. Deben ser siempre compatibles con la madre.



► **Figura 4.** A. Sangre periférica en el recién nacido con eritroblastosis fetal. B. Fototerapia en el tratamiento de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido leve.

Tabla VI. Criterios necesarios para la indicación de exanguinotransfusión en el recién nacido

- Hemoglobina < 12 g/dl
- Bilirrubina indirecta > 4 mg/dl
- Test de Coombs directo de 3 a 4 cruces
- Reticulocitos > 5 %
- Si en las horas posteriores al parto hay un incremento de la bilirrubina indirecta de 1 mg/h, o alcanza los 18 mg/dl

Profilaxis de la isoimmunización Rh (D)

La administración de IgG anti-D en gestantes Rh (D) negativo no sensibilizadas, cuya pareja es Rh (D) positivo, o cuando se desconoce el grupo Rh (D) de la pareja, está indicada en todas las situaciones enumeradas en la **tabla VII**.

En España, la dosis estándar de IgG anti-D es de 300 µg en inyección intramuscular, aunque durante el primer trimestre una dosis de 50 µg podría ser suficiente.

Se recomienda realizar un test de Kleihauer (prueba que detecta células fetales en la circulación materna), o una técnica equivalente, cuando exista la sospecha de una hemorragia transplacen-

taria durante la gestación o el posparto (por ejemplo, placenta previa o *abruptio placentae*), para ajustar la dosis de IgG anti-D, que deberá aumentarse si se detectan más de 30 ml de sangre fetal.

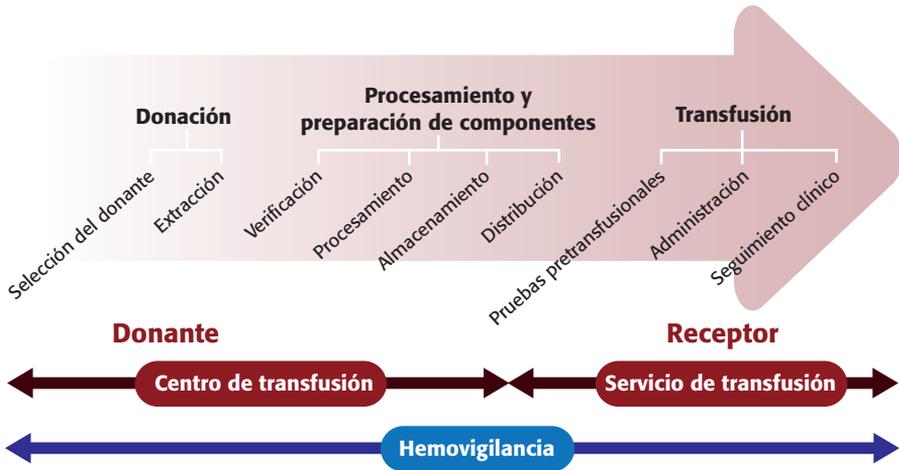
LA CADENA TRANSFUSIONAL

El proceso completo de la transfusión, denominado habitualmente cadena transfusional (**fig. 5**), debe garantizar una práctica transfusional eficaz, segura e individualizada a cada paciente.

Los hospitales, a través de sus servicios de transfusión, deben transfundir solo componentes sanguíneos con niveles de seguridad y calidad contrastados (véase *capítulo 31*).

Tabla VII. Indicaciones de la profilaxis con inmunoglobulina anti-D en gestante Rh (D) negativo no sensibilizada, cuya pareja es Rh (D) positivo o desconocido

- Aborto espontáneo o inducido
- Embarazo ectópico
- Hemorragia vaginal de origen uterino
- Exploraciones con riesgo de hemorragia transplacentaria: amniocentesis, biopsia de corion, versión cefálica externa, etc.
- Profilaxis antenatal en la semana 28 de la gestación
- Profilaxis posparto: en las 72 horas que siguen al parto



► **Figura 5.** Esquema de la cadena transfusional.

La seguridad transfusional se sustenta sobre múltiples medidas aplicadas en las diferentes etapas: selección de los donantes, elaboración de componentes sanguíneos y escrutinio de enfermedades infecciosas.

Selección de los donantes

A pesar de la aplicación de numerosas determinaciones analíticas, la selección correcta de los donantes altruistas sigue siendo un instrumento básico para garantizar la seguridad de los productos sanguíneos. Se basa en una entrevista personal detallada sobre antecedentes clínicos o factores de riesgo que pudieran poner en peligro la seguridad del

posible receptor (p. ej. enfermedades infecciosas) o del propio donante (p. ej. enfermedad cardiovascular o neurológica grave (véase tabla I, capítulo 31).

Elaboración de componentes sanguíneos

Los componentes sanguíneos destinados a la transfusión deben cumplir con unos parámetros de calidad en cuanto a la cantidad de producto terapéutico que contienen (cantidad de Hb, leucocitos, plaquetas, etc.). También están reguladas (por normativa legal y por las recomendaciones de las sociedades científicas) las condiciones y plazos de almacenamiento, que varían de un com-

ponente sanguíneo a otro con el fin de preservar la función biológica del producto transfundido.

Asimismo, se han ido estableciendo una serie de prácticas con el objetivo de evitar la contaminación bacteriana durante el proceso de donación o procesamiento: desinfección de la piel, eliminación de los primeros mililitros de sangre que se destinan a las muestras para analítica o manejo en circuito cerrado.

Especial mención merece la aplicación de métodos de reducción de patógenos (técnicas de inactivación) en los componentes sanguíneos. Estos métodos generalmente combinan la aplicación de un agente fotosensible (azul de metileno, riboflavina, amotosaleno) combinado con una fuente de luz ultravioleta. Su eficacia para "inactivar" un amplio espectro de virus encapsulados, bacterias, hongos y parásitos, preservando la calidad y viabilidad del componente, ha motivado que se haya ido instaurando como técnica habitual en muchos de los centros de transfusión. Actualmente solo se encuentran disponibles para tratamiento de plasma y plaquetas, pero están en desarrollo para concentración de hematíes y sangre total.

Escrutinio de enfermedades infecciosas

La realización de pruebas analíticas a los donantes para descartar la presencia de agentes infecciosos potencialmente transmisibles a través de la transfusión es uno de los elementos que más ha condicionado la mejora en la seguridad transfusional en los últimos 30 años. Las técnicas empleadas, serológicas y genómicas, son cada vez más sensibles y complejas. Su eficacia ha sido tal, que en estas tres décadas el riesgo de transmisión transfusional del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o del virus

de la hepatitis C (VHC) ha pasado de 1 por 100 unidades transfundidas al orden de 0-2 por millón de unidades transfundidas actualmente.

No obstante, sigue existiendo un riesgo potencial debido al denominado "periodo ventana" (tiempo que transcurre entre el momento en que el donante adquiere la infección y en el que esta es detectable en los análisis de escrutinio).

Otro riesgo potencial es el representado por las enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión "emergentes" (infecciones de aparición reciente en la población o infecciones ya existentes pero cuya incidencia o distribución geográfica está aumentando rápidamente), para las que todavía no se poseen pruebas de laboratorio que permitan el escrutinio de los donantes de sangre. Entre los casos más recientes destacan por su potencial repercusión en la cadena transfusional el *Trypanosoma cruzi*, el virus linfotrópico T humano, el virus *chikungunya*, el virus del Nilo Occidental, SARS, el virus Ébola y el Zika, entre otros.

Componentes sanguíneos e indicaciones

Los componentes sanguíneos para transfusión se obtienen a partir del "fraccionamiento" de las unidades de sangre donadas. De este modo se optimiza el uso de un bien escaso, los pacientes reciben solo el componente sanguíneo necesario y se reduce el riesgo de reacción transfusional. Todo el proceso y sus indicaciones se resumen en la **tabla VIII** y se describen con profundidad en el capítulo 31.

Pruebas pretransfusionales

Es obligatoria la determinación del grupo ABO y Rh del receptor, así como la detección e identificación de cualquier

Tabla VIII. Componentes sanguíneos para transfusión: características, condiciones de conservación y principales indicaciones

	Parámetros de calidad	Condiciones y tiempo máximo conservación	Indicaciones	Nivel orientativo de transfusión
Concentrado de hematies leucodepleccionados en solución aditiva	Hb \geq 40 g por unidad Leucocitos $<$ 1×10^6 por unidad Hemólisis al final del periodo de conservación $<$ 0,8%	42 días a 2-6 °C	Reestablecer la capacidad transportadora de oxígeno	$>$ 10 g/dl casi nunca indicado 10-6 g/dl depende de factores de riesgo o sintomas* $<$ 6 g/dl generalmente indicado
Concentrado de plaquetas leucodepleccionadas (pool o aféresis)	Plaquetas $\geq 2,5 \times 10^{11}$ por unidad Leucocitos $<$ 1×10^6 por unidad pH al final de periodo de conservación \geq 6,4	20-24 °C en agitación 5 días o 7 si se combina con un sistema de detección o reducción de contaminación bacteriana	<i>Terapéutica:</i> • Sangrado por trombopenia o trombopatía <i>Profiláctica:</i> • Cirugía ocular y del SNC • Otros procedimientos invasivos • Tratamiento quimioterápico • Factores de riesgo: fiebre, mucositis, enfermedad venooclusiva...	$<$ $50 \times 10^9/l$ $<$ $80 \times 10^9/l$ $<$ $50 \times 10^9/l$ $<$ $10 \times 10^9/l$ $<$ $10-20 \times 10^9/l$
Plasma fresco congelado**	FVIIIc $>$ 70% de unidad recién extraída Proteína total \geq 50 g/l Hematíes $<$ $6 \times 10^9/l$ Leucocitos $<$ $0,1 \times 10^9/l$ Plaquetas $<$ $50 \times 10^9/l$	3 años a \leq -25 °C	Disminución de los factores plasmáticos de coagulación con sangrado o riesgo, cuando el concentrado del factor específico no esté disponible	<i>Profiláctica:</i> TP o TTPA $>$ 1,5 veces el tiempo normal <i>Terapéutica:</i> sangrado y disminución documentada de algún factor o TP/TTPA alargado
Crioprecipitado*	FVIIIc \geq 70 UI por unidad Fibrinógeno \geq 140 mg por unidad	3 años a \leq -25 °C	Aporte de fibrinógeno en hemorragia masiva	Sangrado y fibrinógeno $<$ 100 mg/dl

*Factores de riesgo: enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cerebrovascular. Síntomas: taquicardia, hipotensión, isquemia en ECG, acidosis.
**En España, solo permitido para transfusión tras periodo de cuarentena o previo tratamiento a técnica de reducción de patógenos.
Hb: hemoglobina; SNC: sistema nervioso central; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

posible anticuerpo antieritrocitario clínicamente relevante (*type and screening*). Adicionalmente, algunos servicios de transfusión realizan una “prueba cruzada” en la que enfrentan suero del paciente con hematíes del donante para comprobar la compatibilidad antes de llevar a cabo la transfusión.

Reacciones y efectos adversos de la transfusión. Hemovigilancia

La administración de componentes sanguíneos no está exenta de riesgos. En la tabla XIII del capítulo 31 se muestran las reacciones adversas más frecuentes e importantes relacionadas con la transfusión, así como las medidas de prevención más instauradas.

La hemovigilancia es el procedimiento consistente en la detección, recogida y análisis de la información sobre los efectos adversos e inesperados de la cadena transfusional. Su objetivo fundamental es generar una información veraz que contribuya a mejorar la seguridad de la transfusión sanguínea. Al igual que en muchos otros de los aspectos relacionados con la práctica transfusional, existe un marco legal a nivel europeo y nacional por el que se determinan los principios y requisitos mínimos que deben cumplir los sistemas de hemovigilancia. La detección de cualquier efecto o reacción adversa grave asociada a la transfusión debe ser comunicada conforme a los procedimientos y protocolos establecidos en los sistemas de hemovigilancia de cada hospital.

9

INSUFICIENCIAS MEDULARES. APLASIA MEDULAR

C. Vallejo Llamas, S. Osorio Prendes

Introducción. Aplasia medular adquirida. Anemia de Fanconi. Disqueratosis congénita. Insuficiencias medulares selectivas

INTRODUCCIÓN

Las insuficiencias medulares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el fracaso de la función hematopoyética, hecho que comporta una inadecuada producción de hematíes, leucocitos y/o plaquetas.

Pueden ser cuantitativas (por disminución de la hematopoyesis: hipoplasia/aplasia medular) o cualitativas (por hematopoyesis anómala: displasia medular), y pueden afectar a una, a dos o a las tres líneas hematopoyéticas, dando lugar a monocitopenia, bicitopenia o pancitopenia, respectivamente.

La **tabla I** refleja la clasificación de las principales insuficiencias medulares cuantitativas.

APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

La aplasia medular adquirida (AM) o anemia aplásica es una insuficiencia medular cuantitativa que afecta, en mayor o menor medida, a las tres series hematopoyéticas.

Epidemiología

La incidencia de la AM en nuestro medio se estima entre 2 y 3 casos nuevos al año por cada millón de habitantes. En algunos países, como Japón o México, la incidencia parece ser dos a tres veces superior.

Estas diferencias podrían deberse a factores ambientales y no raciales, ya que los ciudadanos procedentes de estos países que residen en Europa o Estados Unidos parecen presentar la misma incidencia que la población nativa.

La AM es una enfermedad que se presenta fundamentalmente en el adulto joven, aunque existe un segundo pico de incidencia a partir de los 60 años, y afecta por igual a ambos sexos.

Etiología

En la mayoría de los casos no se identifica una causa desencadenante de la enfermedad, y esta es calificada de idiopática. En una minoría de ocasiones, la AM se atribuye a algún factor etiológico (**tabla II**).

Tabla I. Clasificación de las principales insuficiencias medulares cuantitativas

Insuficiencias medulares	Adquiridas	Congénitas o constitucionales
Globales	• Aplasia medular adquirida	• Anemia de Fanconi • Disqueratosis congénita
Selectivas		
Eritroblastopenias	• Aplasia pura de la serie roja	• Síndrome de Blackfan-Diamond
Trombocitopenias	• Idiopática • Farmacológicas/tóxicas	• Amegacariocítica ± ausencia del radio
Neutropenias	• Idiopática • Farmacológicas/tóxicas	• Síndrome de Kostmann • Disgenesia reticular • Síndrome de Shwachman-Diamond

Patogenia

Cualquiera que sea la etiología, el daño medular se produce por dos mecanismos fundamentales:

- **Autoinmune:** el ataque al tejido hematopoyético se atribuye a linfocitos T autorreactivos del propio paciente. Este mecanismo parece ser el responsable de la mayoría de los casos de AM, como se deduce de los estudios *in vitro* y de la respuesta al tratamiento inmunosupresor. Por ejemplo, la infusión aislada de progenitores hematopoyéticos de un gemelo univitelino no es suficiente para recuperar la función medular en el 50% de los pacientes, y sí lo es cuando se administra un tratamiento altamente inmunosupresor previo al trasplante. Por otro lado, en la AM se ha demostrado una disminución de linfocitos T reguladores (CD4+, CD25+, FOXP3+) y un aumento de linfocitos T citotóxicos activados. Estos últimos sufren una expansión oligoclonal y produ-

cen interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, que no solo inhiben el crecimiento de los progenitores hematopoyéticos, sino que, además, inducen su muerte programada o apoptosis mediada por Fas. Recientemente se ha sugerido que en algunos casos los progenitores hematopoyéticos que resisten a este ataque sufren una rápida expansión clonal con ventaja proliferativa y son los que determinan la evolución a mielodisplasias, leucemias agudas o hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Se ha sugerido la existencia de mutaciones somáticas en estos pacientes (*PIG-A*, *DNMT3*, *ASXL1*, *BCOR-BCORL1*); así lo confirman estudios de secuenciación génica masiva, que incluso han detectado hematopoyesis clonal con anomalías citogenéticas en pacientes que no desarrollan enfermedades clonales.

- **Tóxico:** por lesión directa sobre las células progenitoras hematopoyéticas, que determina la disminución o ausencia de las mismas. Este meca-

Tabla II. Etiología de la aplasia medular adquirida

Idiopática	> 70 %
Secundaria	< 30 %
Radiaciones ionizantes	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis altas (> 10 Gy): dan lugar a una AM fulminante, difícilmente superable sin trasplante hematopoyético • Pequeñas dosis de forma prolongada (exposición laboral, tratamiento de la espondiloartritis anquilopoyética, etc.): dan lugar a una pancitopenia de tipo crónico
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Dependientes de dosis y tiempo: citostáticos, cloranfenicol • Independientes de dosis (mecanismo idiosincrásico): cloranfenicol, butazonas, indometacina, sales de oro, anticonvulsivantes, antipalúdicos, acetazolamida, antitiroideos, antidepressivos, penicilamina, sulfonamida, alopurinol, ticlopidina, etc.
Productos químicos	<ul style="list-style-type: none"> • Derivados del benceno y otros hidrocarburos (tolueno, xilol, etc.) • Algunos insecticidas (diclorodifeniltricloroetano, lindane, pentaclorofenol)
Virus*	<ul style="list-style-type: none"> • Virus hepatotropos primarios: virus de la hepatitis no A, no B y no C (la mayoría), virus de las hepatitis A y B (excepcionalmente) • Otros virus: VIH, VEB, VHH-6 (en especial tras un trasplante hematopoyético)
Otras causas	<ul style="list-style-type: none"> • Se han observado casos de AM en el curso de: timoma, hiperplasia tímica, fascitis eosinofílica (10%), artritis reumatoide, lupus eritematoso, embarazo y enfermedad del injerto contra receptor

* El citomegalovirus y el parvovirus B19 pueden afectar a una o varias líneas hematopoyéticas, pero no suelen producir verdaderas AM. No parece existir relación entre el virus de la hepatitis C y la AM. AM: aplasia medular adquirida; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH-6: virus del herpes humano tipo 6; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

nismo es el responsable de la AM en una minoría de casos.

En cualquiera de los casos, el resultado final de una función defectuosa del compartimento de células progenitoras es la falta de producción de células sanguíneas y el establecimiento del síndrome de insuficiencia medular.

Características clínicas (tabla III)

El inicio de la enfermedad puede ser lentamente progresivo o agudo, con

síntomas y signos dependientes del síndrome de insuficiencia medular: cansancio, disnea de esfuerzo, mareos y palidez secundarios a la anemia; una especial susceptibilidad a infecciones graves (neumonías, sepsis; **fig. 1**), cuyo foco inicial puede ser la boca y la faringe; síntomas secundarios a la neutropenia, y tendencia a hemorragias mucocutáneas (epistaxis, gingivorragias, metrorragias, púrpura, equimosis), provocadas por la trombopenia.

En la exploración física, aparte de los hallazgos mencionados, es característica la ausencia de adenopatías, hepatome-

Tabla III. Sistemática para el diagnóstico de la aplasia medular adquirida

Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes patológicos familiares • Exposición a tóxicos/fármacos/infecciones
Semiología	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de síndrome anémico, diátesis hemorrágica (equimosis, gingivorragias, epistaxis, hemorragias retinianas...), infecciones (bacterianas o fúngicas) y/o úlceras mucosas • Ausencia de síntomas B, visceromegalias y adenopatías
Hemograma¹	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (arregenerativa, normocítica o macrocítica, normocrónica o hipocrómica), trombocitopenia y/o neutropenia
Estudio de médula ósea^{1,2}	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de la celularidad hematopoyética • Incremento del tejido graso y de los depósitos de hierro • Ausencia de mielodisplasia significativa, salvo en la serie roja • Ausencia de infiltración de la médula ósea (neoplasia, fibrosis, sustancias de depósito)
Citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> • En sangre: identificación y cuantificación de clonas GPI-AP negativas³ • En médula: ausencia de infiltración neoplásica
Cariotipo	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de marcadores citogenéticos característicos de mielodisplasia
Test de fragilidad cromosómica espontánea y provocada con diepoxibutano o mitomicina C⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo

1. Se considera diagnóstico de AM cuando existen dos o más citopenias (hemoglobina < 10 g/dl, neutrófilos < $1,5 \times 10^9/l$, plaquetas < $50 \times 10^9/l$), junto con una médula ósea con celularidad < 25% (o 25-50% con < 30% de células residuales hematopoyéticas), una vez excluidas otras causas que lo justifiquen (véase "Diagnóstico y diagnóstico diferencial"). 2. Ocasionalmente, en el aspirado de médula ósea puede observarse celularidad normal o incluso aumentada, ya que en la AM pueden persistir focos de hematopoyesis activa (médula ósea "en damero"). Por ello, es fundamental la valoración de la biopsia ósea. 3. La citometría de flujo se usa hoy día para el cribado y diagnóstico de HPN. Pequeñas cantidades de células con fenotipo HPN son muy frecuentes y no excluyen el diagnóstico. 4. Si existe sospecha clínica de anemia de Fanconi.

AM: aplasia medular adquirida; GPI-AP: proteínas ancladas al glucosil-fosfatidil-inositol; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

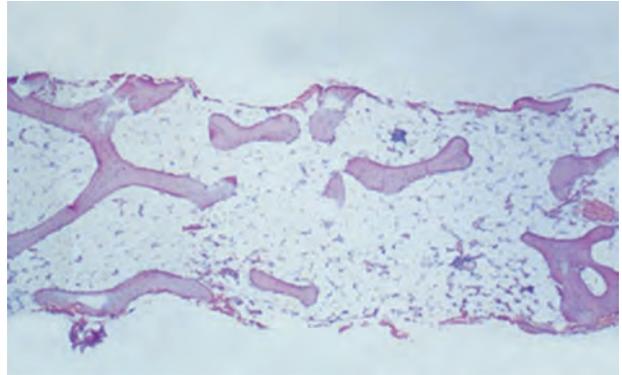
gala y esplenomegalia. La presencia de esta última nos sugerirá otro diagnóstico. De igual modo, la existencia de púrpura en la cavidad oral o de hemorragias en el fondo de ojo suele asociarse a recuentos muy bajos de plaquetas y orientarnos sobre el peligro de hemorragia en el sistema nervioso central.

Hallazgos de laboratorio (tabla III)

- En sangre periférica:
 - Anemia normocrómica y normocítica, a veces macrocítica. Recuento de reticulocitos con valores bajos (anemia a/hiporregenerativa).
 - Leucopenia, con disminución se-



► **Figura 1.** Neumonía por *Nocardia* en un paciente con aplasia medular.



► **Figura 2.** Biopsia ósea de un paciente con aplasia medular. Se aprecia la sustitución del tejido hematopoyético por tejido graso.

lectiva de los neutrófilos que tienen una apariencia morfológica normal. La gravedad de la neutropenia es de alto valor pronóstico.

- Trombopenia. Habitualmente con cifras inferiores a $50 \times 10^9/l$.
- En el aspirado de médula ósea y biopsia ósea:
 - Marcada hipocelularidad, con pérdida del tejido hematopoyético y sustitución del mismo por grasa que ocupa más del 75% de la médula (**fig. 2**). La celularidad existente, definida por algunos como inflamatoria, está formada por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y mastocitos. La biopsia ósea

es obligatoria, ya que el aspirado se puede realizar por azar, en islotes de celularidad residual (médula en "damero"). Es típica la ausencia casi total de megacariocitos.

- El número de células CD34 positivas en la médula ósea está muy disminuido.
- Las anomalías citogenéticas están presentes en un 4% a un 11% de los pacientes con AM, predominando las anomalías numéricas (+8, -7, del 5q, +6, +15) y la disomía uniparental en 6p (véase capítulo 32).
- Los cultivos celulares muestran una marcada reducción de unida-

Capítulo 9

des formadoras de colonias granulocítico-macrofágicas (UFC-GM), eritroides (BFU-E) y de células iniciadoras de cultivo a largo plazo (LTCIC).

- Otros: la sideremia, el índice de saturación de la transferrina y la ferritina suelen estar elevados, así como la hemoglobina fetal (Hb F).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Junto con la historia clínica, las claves para el diagnóstico son las citopenias periféricas con médula ósea hipocelular (aspirado más biopsia ósea). En la **tabla III** se expone la sistemática de estudio. El diagnóstico de AM se considera cuando concurren los siguientes parámetros:

- Dos o más citopenias (hemoglobina < 10 g/dl, neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$, plaquetas $< 50 \times 10^9/l$).
- Médula ósea hipocelular ($< 25\%$ de células hematopoyéticas).
- Ausencia de otras causas que lo justifiquen.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras causas de pancitopenia congénitas o adquiridas (**tabla IV**). La clínica y el estudio medular suelen ser suficientes para excluir la mayoría de procesos. No obstante, debe realizarse un cariotipo, ya que pueden descubrirse alteraciones cromosómicas típicas de una leucemia o un síndrome mielodisplásico, que a veces debutan como un cuadro aplásico. También son obligatorias la identificación y cuantificación de las clonas deficientes en proteínas que se anclan a la membrana a través de glucosil-fosfatidil-inositol por citometría del flujo en leucocitos y, eventualmente, en hematíes de sangre periférica. La presencia de dicha clonas, características de la HPN, no excluyen el diagnóstico de AM, entidad en la que su existencia (sobre

todo en pequeña cuantía) es frecuente. Finalmente, la negatividad del test de fragilidad cromosómica nos ayudará a descartar la anemia de Fanconi (AF).

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad está en relación con la intensidad de la disfunción medular. En la **tabla V** se exponen los criterios pronósticos de la AM. Si se emplea únicamente tratamiento de soporte (transfusiones, antibióticos y factores estimulantes de colonias de granulocitos [G-CSF]), la supervivencia de la AM grave es inferior al 20% en el primer año tras el diagnóstico, y la mayoría de los pacientes fallecen por hemorragia o infección. Una cifra de neutrófilos inferior a $0,2 \times 10^9/l$ define al subgrupo de peor pronóstico (AM muy grave). Actualmente, con un manejo precoz y adecuado, los pacientes con AM tienen unas posibilidades de curación superiores al 75%. Hay que tener en cuenta que estos pacientes pueden desarrollar a largo plazo una HPN, síndromes mielodisplásicos o, incluso, leucemias agudas, particularmente los que no responden adecuadamente al tratamiento.

Tratamiento

Se basa en tres pilares:

- Eliminar la causa, si se conoce.
- Tratamiento de soporte: corregir las consecuencias de la anemia, trombopenia y leucopenia mediante transfusiones de hematíes y plaquetas, y antimicrobianos.
- Tratamiento específico.

El tratamiento de soporte se detalla en el capítulo 23. Es similar al que se realiza en la leucemia aguda, y tiene por objeto mantener cifras suficientes de hemoglobina y plaquetas, así como la prevención

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de la aplasia medular adquirida

Con insuficiencias medulares globales congénitas o constitucionales	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia de Fanconi • Disqueratosis congénita
Con otras causas de pancitopenia adquirida	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes mielodisplásicos • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Leucemias agudas • Síndromes linfoproliferativos: tricoleucemia, leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström • Anemia megaloblástica • Mielofibrosis • Carcinomatosis medular • Enfermedades de depósito • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide • Hiperesplenismo • Hepatopatía crónica • Tuberculosis medular • Sepsis

Tabla V. Clasificación pronóstica clásica de la aplasia medular adquirida

- AM grave: AM con dos o más de los siguientes criterios:
 - Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ ($< 500/\mu l$) (criterio obligatorio)
 - Plaquetas $< 20 \times 10^9/l$ ($< 20.000/\mu l$)
 - Reticulocitos absolutos $< 20 \times 10^9/l$ ($< 20.000/\mu l$)
- AM muy grave: AM grave con:
 - Neutrófilos $< 0,2 \times 10^9/l$ ($< 200/\mu l$)
- AM menos grave (moderada)*: cumple criterios de AM, pero:
 - Neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/l$ ($> 500/\mu l$)

* Hoy en día se considera que el pronóstico a largo plazo de la AM menos grave con requerimientos transfusionales (de hematíes y/o plaquetas) es similar al de la AM grave.

AM: aplasia medular adquirida.

y el tratamiento precoz de las infecciones. Sin embargo, si la condición clínica del paciente lo permite, la terapia transfusional debe ser restrictiva en los candidatos a trasplante hematopoyético, por la posibilidad de aloinmunización. Por otra parte, es muy recomendable emplear donantes de hematíes y plaquetas no em-

parentados genéticamente, así como irradiar y desleucotizar (filtrar) los productos que se transfunden. El empleo de factores de crecimiento (G-CSF o eritropoyetina) debe individualizarse. En caso de sobrecarga férrica (ferritinas repetidamente superiores a 1.000 ng/ml), es adecuado emplear quelantes del hierro.

Tabla VI. Trasplante de médula ósea de hermano HLA-idéntico como tratamiento de la aplasia medular adquirida

Tratamiento de elección	Pacientes < 40 años, con AM grave o muy grave, que dispongan de un hermano HLA-idéntico
Probabilidad de curación	70-90%
Supervivencia a largo plazo	80-90%
Principales factores favorables	<ul style="list-style-type: none"> • Menor edad del paciente • Menor intervalo diagnóstico-trasplante • Menor número de transfusiones pretrasplante • Menor número de infecciones pretrasplante • Irradiación de los hemoderivados recibidos pretrasplante • Ausencia de tratamiento inmunosupresor previo • Identidad de sexo donante-receptor • Acondicionamiento sin ICT
Ventajas respecto al TIS	<ul style="list-style-type: none"> • Menor incidencia de recaída • Menor incidencia de episodios clonales a largo plazo (SMD, LAM, HPN, alteraciones cromosómicas)
Desventajas respecto al TIS	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de hermano HLA-idéntico (< 30%) • Posibilidad de fallo/rechazo del injerto (5-15%) • Desarrollo de EICR crónica extensa (> 35%)

*Si existe un gemelo univitelino, el trasplante de este se considera el tratamiento de elección en menores de 70 años.

AM: aplasia medular adquirida; EICR: enfermedad del injerto contra el receptor; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; ICT: irradiación corporal total; LAM: leucemia aguda mieloblástica; SMD: síndromes mielodisplásicos; TIS: tratamiento inmunosupresor.

Los principales tratamientos específicos de la enfermedad son el trasplante de médula ósea (**tabla VI**) de hermano histocompatible (HLA-idéntico) y el tratamiento inmunosupresor (**tabla VII**).

El trasplante de médula ósea alogénico consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas del donante, precedida de la administración al paciente de un régimen de preparación basado habitualmente en la combinación de ciclofosfamida y globulina anti-timocítica (ATG). El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en los pacientes menores de 40 años con aplasia medular grave y disponibilidad de hermano HLA-idéntico (**tabla VI**). Los

principales inconvenientes del trasplante en la AM son:

- El fallo/rechazo del injerto, más frecuente en los pacientes sensibilizados por transfusiones múltiples.
- La enfermedad del injerto contra el receptor (EICR), una complicación con alta morbimortalidad provocada por los linfocitos del donante, que reconocen como extraño al receptor y atacan sus tejidos (*véase capítulo 24*).
- Las infecciones, en ocasiones mortales, debidas tanto a la neutropenia como a la inmunosupresión post-trasplante; esta última favorecida por la EICR.

Tabla VII. Tratamiento inmunosupresor de la aplasia medular adquirida

Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes > 40 años con AM adquirida grave o muy grave • Pacientes < 40 años con AM adquirida grave o muy grave, que no dispongan de un hermano HLA-idéntico
Combinación de elección	<ul style="list-style-type: none"> • ATG de conejo o de caballo (× 4 o 5 días, según el tipo de ATG)¹ + • Ciclosporina A (durante al menos 12-24 meses)
Probabilidad de respuesta	<ul style="list-style-type: none"> • 40-90%. La mediana para alcanzar respuesta es de 120 días
Supervivencia a largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> • 55-90%²
Principales factores favorables	<ul style="list-style-type: none"> • Menor edad del paciente • Menor intervalo diagnóstico-tratamiento • Menor número de transfusiones pretratamiento
Desventajas respecto al TMO	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor incidencia de recaída (25-35%) • Mayor incidencia de eventos clonales a largo plazo (SMD, LAM, HPN, alteraciones cromosómicas) (15-20%)

1. Durante el tratamiento con globulina antitimocítica las plaquetas deben ser $> 30 \times 10^9/l$. 2. Los pacientes respondedores alcanzan supervivencias superiores al 80% (similares a las del TMO).

AM: aplasia medular adquirida; ATG: globulina antitimocítica; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LAM: leucemia aguda mieloblástica; SMD: síndrome mielodisplásico; TMO: trasplante de médula ósea de hermano HLA-idéntico.

El tratamiento inmunosupresor (ATG más ciclosporina A) está indicado en los pacientes con AM grave mayores de 40 años, o en los pacientes que no disponen de hermano HLA compatible. Sus ventajas e inconvenientes con respecto al trasplante de médula ósea se exponen en la **tabla VII**. Cuando las opciones anteriores no son viables o fracasan, hay otras alternativas terapéuticas, que se resumen en la **tabla VIII**.

En el algoritmo de la **figura 3** se refleja una guía para el enfoque global del tratamiento en la AM. Sea cual fuere la alternativa empleada, es importante iniciar el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico, porque ello influye favorablemente en la respuesta y en la supervivencia de los pacientes.

ANEMIA DE FANCONI

Es el fallo medular hereditario más frecuente, caracterizado por pancitopenia, predisposición al desarrollo de enfermedades malignas y presencia de malformaciones congénitas.

Herencia y patogenia

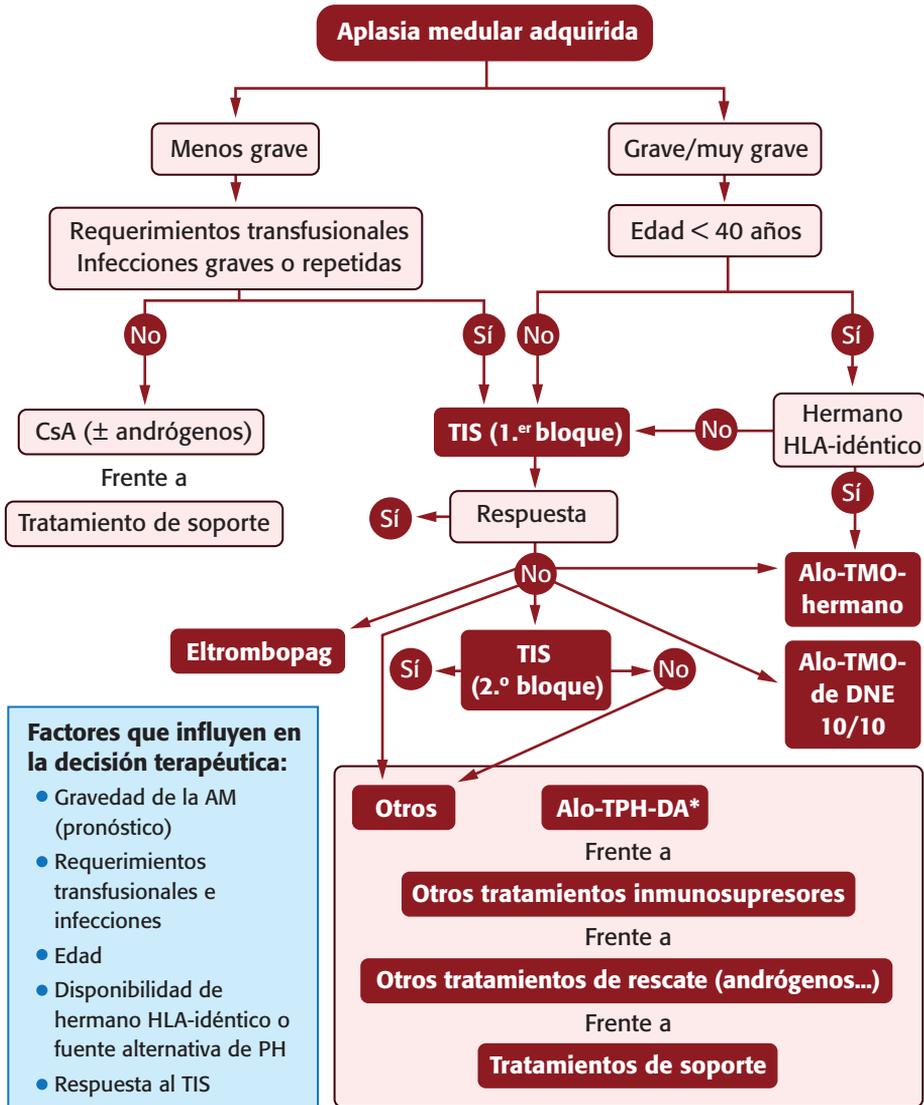
Patogénicamente se caracteriza por un defecto para la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que favorece el desarrollo de malformaciones congénitas, inestabilidad genómica con tendencia a muerte celular aumentada (incluyendo fallo medular), sensibilidad excesiva a tóxicos y tendencia a tumores. Se produce por mutaciones en diversos genes, (más de 16

Tabla VIII. Otros tratamientos para la aplasia medular adquirida

Ciclosporina A ± andrógenos	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina A¹ • Andrógenos (como oximetolona o danazol)²
Otros fármacos inmunosupresores	<ul style="list-style-type: none"> • Eltrombopag (análogo del receptor de la trombopoyetina)³ • Micofenolato mofetilo • Ciclofosfamida (altas dosis) • Sirolimus • Anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, daclizumab, anti-TNF)
TPH de donante alternativo al hermano HLA-idéntico	<ul style="list-style-type: none"> • TMO de donante no emparentado⁴ • TPH de sangre de cordón umbilical y alotrasplantes parcialmente compatibles (<i>mismatched</i>, haploidéntico)⁵
Autotrasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Se basa en la posibilidad teórica de recolectar suficientes PHSP durante una fase de respuesta al TIS y emplearlos en una recaída posterior⁶
Tratamiento únicamente de soporte	<ul style="list-style-type: none"> • La supervivencia de la AM grave manejada con tratamiento exclusivamente de soporte es menor del 20% en el primer año. Por ello, este enfoque debe estar restringido a casos en los que la supervivencia esperable, por otros motivos, sea muy pobre

1. Puede emplearse en monoterapia. 2. Suelen emplearse asociados a otros tratamientos (generalmente ciclosporina A o ATG). 3. Aprobado actualmente en tratamiento de rescate (solo o asociado a TIS) por buenos resultados en estudios recientes. Existen ensayos clínicos en primera línea, en asociación con ATG/ciclosporina A, con resultados preliminares muy prometedores. 4. Los resultados son similares a los del TMO de hermano HLA-idéntico en pacientes jóvenes con identidad HLA con su donante (por métodos moleculares de alta resolución), si el trasplante se lleva a cabo en centros con experiencia. 5. Las series publicadas usando estas fuentes de progenitores son todavía pequeñas para poder sacar conclusiones sobre el papel de estos trasplantes en el manejo de la AM. 6. La experiencia de este enfoque terapéutico es muy escasa, por lo que no se recomienda fuera de ensayos clínicos.

AM: aplasia medular adquirida; ATG: globulina antitimocítica; PHSP: progenitores hematopoyéticos de sangre periférica; TIS: tratamiento inmunosupresor; TMO: trasplante de médula ósea; TNF: factor de necrosis tumoral; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.



► **Figura 3.** Algoritmo terapéutico de la aplasia medular adquirida.

* Alo-TPH-DA (donante alternativo): familiar haploidéntico, familiar o donante no emparentado parcialmente incompatible (*mismatched*), progenitores de sangre periférica, sangre de cordón umbilical, etc.

Alo-TMO-hermano: trasplante de médula ósea de hermano histocompatible; alo-TPH-DA: trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante alternativo; AM: aplasia medular; CsA: ciclosporina A; DNE: donante no emparentado; PH: progenitores hematopoyéticos; TIS: tratamiento inmunosupresor.

Capítulo 9

“grupos de complementación” descritos), siendo los más frecuentes FANCA (60-65%), FANCC (10-15%) y FANCG (10%). La herencia suele ser autosómica recesiva, aunque también existen casos autosómicos dominantes o recesivos ligados al X.

Epidemiología

Su incidencia es de 1 caso por cada 100.000-250.000 nacimientos. Sin embargo, la presencia de individuos heterocigotos puede alcanzar el 0,3-1 %.

Clínica

Las manifestaciones principales de la AF son:

- *Malformaciones congénitas:* afectan a un 60-75% de los pacientes, y pueden ser cutáneas (hiperpigmentación, manchas “café con leche”), esqueléticas (hipoplasia del dedo pulgar o del radio, micrognatia, espina bífida, anomalías vertebrales, retraso del crecimiento), gonadales (micropene, atrofia testicular, útero bicorne, hipoplasia vaginal o uterina), renales (riñón en herradura, agenesia o ectopia renal), neurológicas (microcefalia, hidrocefalia, retraso mental), oculares (microftalmía, hipertelorismo), digestivas, cardíacas, etc. Sin embargo, el fenotipo es muy variable, y hasta un 25% de los casos no presentan ninguna malformación.
- *Insuficiencia medular:* suele debutar entre los 2 y los 10 años pero hay casos más tardíos, incluso en adultos. A los 40 años se estima que el 90% habrán desarrollado algún grado de fallo medular. Las citopenias son de intensidad variable y curso progresivo, y es frecuente que la trombocitopenia sea la citopenia inicial. En ocasiones la macrocitosis es la única

alteración. El estudio medular muestra hipoplasia de intensidad variable.

- *Aumento de incidencia de neoplasias:* la incidencia de leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos (SMD) es 700-6.000 veces mayor que en la población general, y a los 50 años un 40% de los pacientes habrán desarrollado un SMD. También son muy frecuentes los tumores epidermoides de cabeza y cuello, digestivos y urológicos (a los 40 años en torno a un 28% de los pacientes los habrán presentado).
- *Alteraciones endocrinas:* hipofisarias, alteraciones de crecimiento, tiroideas, adrenales, diabetes, dislipemia, alteraciones del desarrollo sexual, etc.

Diagnóstico

Se debe descartar en niños o adultos jóvenes con fallo medular, SMD, leucemia aguda mieloblástica, malformaciones congénitas típicas, toxicidad anormalmente elevada con la quimioterapia, o tumores de cabeza y cuello sin factores ambientales desencadenantes. También en familiares de enfermos. El diagnóstico de confirmación se lleva a cabo por estudios citogenéticos de roturas cromosómicas espontáneas o inducidas por diepoxibutano o mitomicina C (**fig. 4**). Si este test es positivo, se harán estudios moleculares de mutaciones en los genes habitualmente afectados.

Tratamiento

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (preferentemente de médula ósea) es el único tratamiento curativo, y el de elección en caso de fallo medular grave, SMD, leucemia aguda o aparición de alteraciones cromosómicas de alto riesgo. Los regímenes de acondicionamiento deben ser de intensidad reducida,



► **Figura 4.** Anomalías cromosómicas en la anemia de Fanconi. Se aprecia una gran variedad de roturas tras la exposición a diepoxibutano (flechas).

por la susceptibilidad incrementada a toxicidades intensas. Se debe descartar AF en los potenciales donantes familiares, aunque los portadores heterocigotos podrían ser donantes válidos. El trasplante no mejora algunas manifestaciones de la enfermedad como la predisposición a tumores sólidos o las manifestaciones endocrinas, que de hecho pueden empeorar. En no candidatos a trasplante, se pueden utilizar los andrógenos (oximetolona, decanoato de nandrolona, danatrol), con un 50% de respuestas, aunque suelen ser tardías y dependientes de una terapia continuada. El tratamiento inmunosupresor no es efectivo. Otros aspectos del tratamiento son el soporte transfusional o la quelación de hierro si está indicada. Los factores estimulantes (G-CSF, eritropoyetina) no se recomiendan de forma rutinaria, pero pueden ser útiles puntualmente. La terapia génica se ha utilizado con éxito en modelos animales y existen ya ensayos clínicos en humanos. Se postula como una posible arma terapéutica frente a la AF en el futuro.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA

Se trata de una enfermedad hereditaria que combina la tendencia a fallo me-

dular, la predisposición a neoplasias y distintas alteraciones somáticas. Se produce por mutaciones en distintos genes (*DKC1*, *TERC*, *TERT*, etc.) que se heredan con patrones variables (autosómico dominante, autosómico recesivo, o recesivas ligadas al X) y que provocan alteraciones en la enzima telomerasa. Esta enzima es crucial para el control de la longitud de los telómeros, que son secuencias de ADN repetitivas situadas al final de los cromosomas, protegiéndolos de roturas y fusiones anormales. El funcionamiento anormal de la telomerasa produce telómeros cortos. Este acortamiento (que se ve también de forma fisiológica con el envejecimiento) altera la proliferación celular, afectando a los tejidos más proliferativos como la médula ósea y la piel, y produciendo envejecimiento precoz e inestabilidad genómica.

La manifestación clínica fundamental es la anemia aplásica, que además es la primera causa de muerte. También es típica la predisposición a tumores (unas 11 veces más frecuentes que en población general), siendo los más frecuentes los SMD, las leucemias agudas y los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. También son frecuentes distintas alteraciones somáticas, entre las que destacan

la típica tríada de alteraciones cutáneas con lesiones hiperpigmentadas en la cabeza y el tronco, distrofias ungueales y lesiones leucoplásicas en las mucosas, que se puede encontrar en aproximadamente la mitad de los pacientes (al menos una de estas alteraciones cutáneas se da en el 75%). Otras alteraciones frecuentes son las hepáticas y pulmonares (fibrosis pulmonar idiopática), el encanecimiento prematuro del pelo, la estatura corta o la osteoporosis. En cualquier caso, la presentación clínica es enormemente heterogénea, y en ocasiones no se aprecian las alteraciones descritas. De hecho, algunos autores sugieren que estas enfermedades se deberían llamar de una forma más genérica *telomeropatías* o *síndromes de telómeros cortos*, reservándose el término de disqueratosis congénita para las formas que se presentan con las alteraciones típicas descritas. Además, cada vez se va haciendo más evidente que la presencia de telómeros cortos es un hallazgo no infrecuente incluso en formas de anemia aplásica aparentemente idiopática en pacientes adultos.

El diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico. El test de cribado sería la medición de los telómeros, donde se verá que su longitud se encuentra por debajo del percentil 10 de la población normal de esa misma edad. Por último, se confirmará con el estudio genético mutacional.

El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, preferentemente de médula ósea y usando acondicionamientos de intensidad reducida por el mayor riesgo de toxicidad. Sin embargo, el trasplante no disminuye el alto riesgo de padecer neoplasias epiteliales ni problemas hepáticos o pulmonares. En pacientes no candidatos a trasplante se pueden usar andrógenos en pautas análogas a las descritas en la AF. La terapia génica también podría ser una opción de futuro.

INSUFICIENCIAS MEDULARES SELECTIVAS (tabla I)

Serie roja (eritroblastopenias)

Estas enfermedades se caracterizan por una disminución aislada de los precursores eritroides, anemia intensa con reticulocitos bajos y cifras normales de leucocitos y plaquetas. Se clasifican en congénitas y adquiridas. La forma adquirida también se denomina *aplasia pura de la serie roja* (APSR). Se divide en formas agudas y crónicas, y en formas primarias y secundarias.

Las APSR agudas secundarias pueden deberse a virus, como el parvovirus B19, que produce típicamente aplasia eritroide con presencia de proeritroblastos gigantes y que suele afectar a enfermos con anemias hemolíticas crónicas. Otros virus implicados son el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), y también entidades como la parotiditis o la rubéola, entre otras. Otras causas son los fármacos (sulfonamidas, cotrimoxazol, azatioprina, interferón, anticuerpos antiertropoyetina, etc.) o los tóxicos ambientales.

Las APSR crónicas secundarias pueden asociarse a timomas (el 5-40% de las APSR se asocian a timoma, y el 1-5% de los timomas asocian una APSR), y también a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos u otras neoplasias. La infección por parvovirus B19 también puede producir formas crónicas, fundamentalmente en enfermos inmunosuprimidos como los VIH positivos. Otra causa de APSR son los trasplantes de médula ósea alogénicos ABO incompatibles.

No obstante, al menos el 50% de las APSR son primarias o idiopáticas.

La mayoría de las formas agudas se recuperan espontáneamente. Las formas

crónicas asociadas a parvovirus B19 pueden responder a gammaglobulinas. En los casos crónicos es fundamental el tratamiento de la enfermedad subyacente (por ejemplo, extirpación del timoma). En muchos de estos pacientes el mecanismo patogénico es autoinmune, por lo que los fármacos inmunosupresores (corticoides, ciclosporina A, ciclofosfamida, azatioprina), los anticuerpos monoclonales (rituximab y alemtuzumab), las inmunoglobulinas o la esplenectomía se han empleado con grados variables de éxito. También pueden ser útiles los andrógenos y con frecuencia es necesario el soporte transfusional prolongado.

La forma congénita se denomina *anemia o síndrome de Blackfan-Diamond* y suele ponerse de manifiesto en los primeros 18 meses de vida como anemia macrocítica hiporregenerativa con ausencia de precursores eritroides en la médula ósea. En torno al 50% de los casos presentan anomalías físicas asociadas (microcefalia, bajo peso, dedo pulgar con tres falanges, etc.). También muestran una incidencia aumentada de tumores hematológicos o sólidos. El 45% de los casos son familiares, habitualmente con herencia autosómica dominante. Hoy se sabe que la patogenia consiste en mutaciones en genes implicados en la síntesis de ribosomas (ribosomopatía) con activación de la vía de p53 (patogénicamente tiene similitud con la anemia del síndrome 5q-). Aparte del soporte transfusional, las principales opciones terapéuticas son los corticoides (respuestas del 50-75%) y el trasplante hematopoyético alogénico.

Serie plaquetaria (amegacariocitosis)

Aquí se incluyen enfermedades que cursan con trombopenia aislada por ausencia o disminución grave de los megacariocitos sin alteración de las demás

series. Se dividen en formas adquiridas y congénitas. Las adquiridas pueden ser idiopáticas, tóxico-farmacológicas, víricas o asociadas a enfermedades neoplásicas o autoinmunes, como el lupus eritematoso o la leucemia de linfocitos grandes granulares. Los principales tratamientos son los de la enfermedad subyacente, los corticoides u otros inmunosupresores.

Las formas congénitas son la trombocitopenia con ausencia de radio (síndrome TAR) y la trombocitopenia amegacariocítica congénita. Se desarrollan al nacer o durante el primer año de vida. La trombocitopenia amegacariocítica congénita se asocia a alteraciones en el gen receptor de la trombopoyetina (*c-mpl*), pero no está tan clara esta asociación en el síndrome TAR. En general su herencia es autosómica recesiva, y no tienen tratamiento específico, siendo el principal tratamiento la transfusión de plaquetas. En el síndrome TAR, si no se producen hemorragias cerebrales en el primer año, el pronóstico suele ser bueno, con un alto índice de remisiones espontáneas. La trombocitopenia amegacariocítica congénita suele tener un pronóstico fatal a corto plazo.

Serie blanca (neutropenias)

Las neutropenias aisladas por déficit de producción pueden ser adquiridas (tóxico-farmacológicas, infecciosas o inmunes) o congénitas. En las formas adquiridas el tratamiento es la eliminación de la noxa responsable, si la hubiera, el empleo temporal de G-CSF y, en algunos casos, los inmunosupresores.

Entre las neutropenias congénitas se encuentran el síndrome de Kostmann, la disgenesia reticular y el síndrome de Shwachman-Diamond. Todas ellas son entidades muy poco frecuentes y se describen más detalladamente en el capítulo 10.

10

LEUCOCITOS. PATOLOGÍA DE LOS GRANULOCITOS. AGRANULOCITOSIS

A. M. García Hernández, I. Jarque Ramos

Introducción. Granulopoyesis. Función de los granulocitos. Trastornos cualitativos de los granulocitos. Trastornos cuantitativos de los granulocitos. Leucocitosis

INTRODUCCIÓN

Los leucocitos son las células de la sangre encargadas de reconocer y eliminar cualquier agente extraño del organismo; son, por tanto, un componente fundamental en la lucha contra la infección y el desarrollo de la reacción inflamatoria. El examen al microscopio de una extensión de sangre periférica (frotis), adecuadamente teñida, permite diferenciar cinco tipos de leucocitos según sus características morfológicas: granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), linfocitos y monocitos (**fig. 1**).

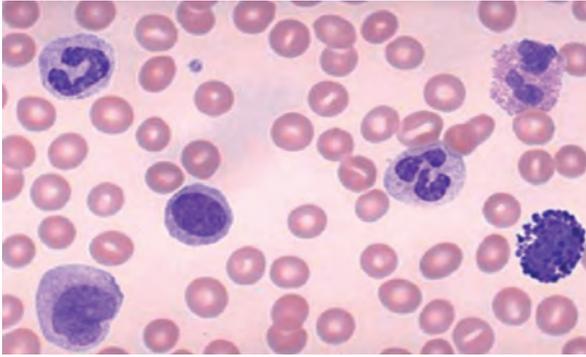
La fagocitosis y muerte de microorganismos es la función principal de los granulocitos, mientras que los linfocitos son los responsables de la inmunidad celular y de la producción de anticuerpos. Los monocitos participan tanto en la fagocitosis como en la respuesta inmunitaria.

Los recuentos de leucocitos en los sujetos sanos se mantienen dentro de unos límites bastante precisos (**tabla I**) gracias a los mecanismos de regulación que se exponen más adelante.

GRANULOPOYESIS

Los granulocitos se originan en la médula ósea a partir de un progenitor común a todas las células sanguíneas, en un proceso escalonado de diferenciación, proliferación y maduración (*véase capítulo 1*). Según el modelo derivado de los cultivos *in vitro*, la célula madre totipotente o linfomieloide (unidad formadora de colonias [UFC] linfoides y mieloides [LM]), bajo el influjo de los factores del microambiente medular, daría lugar a células progenitoras cada vez más comprometidas hacia la serie mieloide (UFC de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos [GEMM], UFC de granulocitos y macrófagos [GM], UFC de granulocitos [G]), de las que, finalmente, se originan los precursores granulocíticos morfológicamente reconocibles en la médula ósea.

Estos precursores continúan proliferando y diferenciándose en una secuencia madurativa en la que van adquiriendo las características necesarias (aparato metabólico, locomotor, propiedades de membrana) para ejercer su función como granulocito maduro, y que es la que sigue (**fig. 2**):



► **Figura 1.** Frotis de sangre periférica. Diferentes tipos de leucocitos. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: granulocito neutrófilo cayado, monocito, linfocito, granulocito neutrófilo, eosinófilo y basófilo.

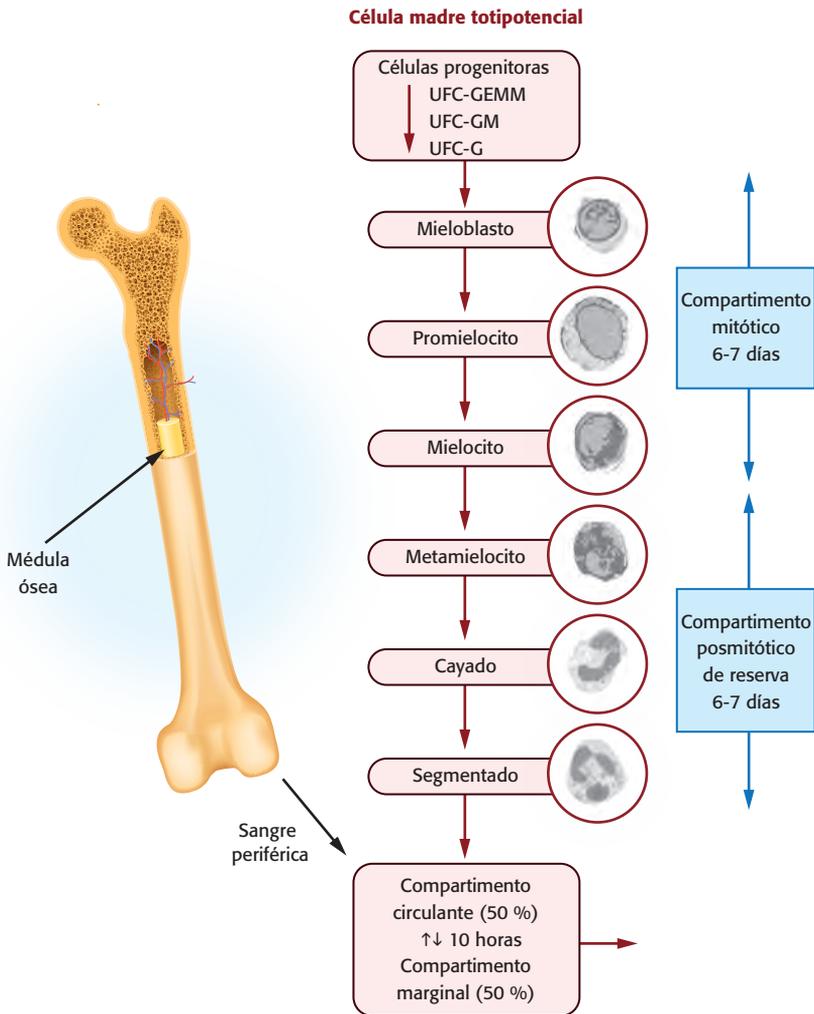
Tabla I. Valores normales de los leucocitos

Adultos	$4-11 \times 10^9/l$
Recién nacidos	$10-24 \times 10^9/l$
Niños de 1 año	$6-18 \times 10^9/l$
Niños de 4-7 años	$5-15 \times 10^9/l$
Niños de 8-12 años	$4,5-13,5 \times 10^9/l$
Recuento diferencial en adultos	
Neutrófilos 40-75 %	$2-7,5 \times 10^9/l$
Linfocitos 20-50 %	$1,5-4 \times 10^9/l$
Monocitos 2-10 %	$0,2-0,8 \times 10^9/l$
Eosinófilos 1-6 %	$0,04-0,4 \times 10^9/l$
Basófilos < 1 %	$0,01-0,1 \times 10^9/l$

- **Mieloblasto.** Es la primera célula morfológicamente reconocible de la granulopoyesis. Su tamaño es de 10-15 μm , posee un núcleo redondo de gran tamaño, con cromatina laxa y dos a tres nucléolos bien visibles. El citoplasma es escaso, débilmente basófilo y desprovisto de granulación.
- **Promielocito.** Es el siguiente estadio en la secuencia madurativa. Sus características son similares a las del

mieloblasto, aunque su tamaño es mayor, su citoplasma más amplio y contiene numerosos gránulos azurófilos peroxidasa positivos (gránulos primarios).

- **Mielocito.** Su núcleo, redondeado, posee una cromatina más condensada sin nucléolos visibles. El citoplasma ha perdido toda su basofilia y contiene numerosos gránulos. A partir de este estadio comienza la formación de granulación secunda-



► **Figura 2.** Estadios madurativos y cinética de los granulocitos.

UFC-G: unidad formadora de colonias de granulocitos; UFC-GEMM: unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos; UFC-GM: unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos.

- ria específica (neutrófila, eosinófila y basófila) y cesa la primaria.
- **Metamielocito.** El núcleo es indentado y excéntrico, de aspecto reniforme, y el citoplasma está lleno de granulaciones secundarias, y las primarias, aunque existen, ya no son visibles. Esta célula ha perdido la capacidad mitótica.
- **Cayado o banda.** Algo más pequeño que su predecesor, el núcleo se ha estrechado en forma de banda o herradura.
- **Granulocito segmentado neutrófilo.** Se origina por segmentación nuclear a partir del cayado; son los elementos más maduros de la granulopoyesis. Son células redondeadas de

12-14 μm , cuyo núcleo presenta de dos a cinco lóbulos unidos por finos puentes cromatínicos. El citoplasma contiene numerosos gránulos neutrófilos, que se tiñen de color marrón con la tinción panóptica (May-Grünwald-Giemsa).

- **Granulocito segmentado eosinófilo.** Su tamaño es ligeramente mayor que el del neutrófilo (16 μm); el núcleo suele ser bilobulado, y el citoplasma posee unos gránulos grandes de forma redondeada muy típicos, que se tiñen de color anaranjado con tinción panóptica.
- **Granulocito segmentado basófilo.** Es una célula similar al eosinófilo, con la característica distintiva de que los gránulos son intensamente basófilos y se disponen encima del núcleo, lo que dificulta su visualización.

Cinética y distribución

La producción diaria de granulocitos neutrófilos se estima en torno a 1×10^{11} células. Desde el punto de vista de la cinética celular, se pueden establecer dos compartimentos medulares de los elementos granulocíticos:

- **Compartimento mitótico o proliferativo.** Incluye los precursores con capacidad de división: mieloblasto, promielocito y mielocito.
- **Compartimento posmitótico o madurativo.** Las células de este compartimento (metamielocito, cayado y segmentado) continúan madurando, pero ya no se dividen. Doblan en número al compartimento anterior y proporcionan una reserva de granulocitos que pueden ser liberados rápidamente en circunstancias diversas. Un ejemplo son las leucocitosis con desviación a la izquierda de las infecciones e inflamaciones agudas.

El periodo de tiempo que transcurre desde la identificación del mieloblasto hasta la formación del granulocito maduro se estima en 12-14 días. La mitad de este tiempo transcurre en el compartimento posmitótico, pero puede acortarse si existe un aumento de la demanda de granulocitos.

Tras su liberación de la médula ósea, los granulocitos pasan al torrente sanguíneo, donde aproximadamente la mitad de ellos circulan libremente (compartimento circulante), mientras que la otra mitad se adhiere a la pared de los capilares y vénulas (compartimento marginal), de forma que existe un equilibrio dinámico entre ellos modulado por la homeostasis fisiológica. La permanencia de los granulocitos en la circulación sanguínea es de unas 6 horas; posteriormente se distribuyen en los tejidos, donde, tras una vida corta (1-2 días), son destruidos durante su acción defensiva, como resultado de su envejecimiento, o eliminados por la mucosa del tubo digestivo.

Regulación de la granulopoyesis

Los mecanismos por los cuales se regula la granulopoyesis no son del todo conocidos, aunque parece fundamental la interrelación de una serie de factores estimuladores e inhibidores, proporcionados por las células del microambiente medular (véase capítulo 1).

Entre los factores estimuladores de la granulopoyesis cabe destacar cuatro: el factor de crecimiento de células madre (*c-kit ligand*, *stem cell factor*), la interleucina (IL) 3, el factor de crecimiento granulomonocítico (GM-CSF) y el factor de crecimiento granulocítico (G-CSF). El factor de crecimiento de células madre es una glicoproteína producida por las células del estroma medular que junto a la IL-3 y al GM-CSF estimula la proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas

más primitivas. También interviene en el desarrollo de otros tejidos. La estimulación de la IL-3 se produce en las células progenitoras pluripotentes, aunque también tiene efecto sobre los progenitores más comprometidos. La IL-3 es producida por los linfocitos T, los fibroblastos, las células endoteliales, los mastocitos y las células NK (*natural killer*). El GM-CSF estimula la producción de neutrófilos, monocitos y eosinófilos, y el G-CSF solo la de granulocitos neutrófilos. El GM-CSF es secretado por los linfocitos T activados, pero también, como el G-CSF, por fagocitos mononucleares, células endoteliales y fibroblastos, cuando estas células están activadas por determinadas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1 o por endotoxinas bacterianas. Además de aumentar la capacidad proliferativa de los progenitores mieloides, el GM-CSF y el G-CSF acortan el tiempo de producción de los neutrófilos y su maduración en la médula, acelerando así su liberación a la sangre periférica. También incrementan la producción de proteínas granulares y estimulan la liberación de proteasas y otros contenidos celulares, con lo que mejora el funcionalismo global de los neutrófilos.

Conviene resaltar que existe una compleja red de elementos celulares y factores solubles que interrelacionan la granulopoyesis y el proceso inflamatorio, y modulan la respuesta granulopoyética en función de estímulos diversos, como la neutropenia, las endotoxinas bacterianas, los complejos antígeno-anticuerpo, etc.

Los factores inhibidores de la granulopoyesis se conocen menos; entre ellos se encuentran la proteína inflamatoria del macrófago (MIP-1 α), el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β), el TNF alfa (TNF- α), el pentapéptido P Glu-Glu-Asp-Cys-Lys y otras moléculas como los interferones, las prostaglandinas y el factor plaquetario 4.

La síntesis mediante recombinación genética de factores de crecimiento ha permitido su uso a gran escala y ha sido uno de los mayores avances en la práctica clínica de la Hematología y la Oncología. La utilización del factor estimulante de colonias granulocíticas (rhG-CSF) ha tenido un gran impacto en diferentes enfermedades que afectan al número o a la función de los neutrófilos. Por otro lado, se ha demostrado que el rhG-CSF estimula la movilización y la liberación de células progenitoras de la médula ósea CD34+ hacia la sangre periférica, lo que ha permitido su recolección mediante técnicas de leucaféresis sin necesidad de la extracción medular, lo que ha supuesto un cambio radical en la práctica del trasplante de progenitores hematopoyéticos (véase capítulo 24).

FUNCIÓN DE LOS GRANULOCITOS

Los granulocitos neutrófilos son las células más importantes en la defensa natural del huésped contra los microorganismos (especialmente bacterias y hongos), lo que explica el elevado riesgo de infección asociado a la neutropenia o disfunción de los neutrófilos. Gran parte de esta función está mediada por los gránulos existentes en su citoplasma, que son de dos tipos:

- *Gránulos azurófilos primarios*. Son lisosomas que contienen mieloperoxidasas y poderosas enzimas hidrolíticas necesarias para la destrucción de microorganismos (hidrolasas ácidas, proteasas neutras, proteínas catiónicas como lisozima, defensinas, etc.).
- *Gránulos secundarios o específicos*. Contienen lisozima, lactoferrina, transcobalamina I y otras sustancias que intervienen en la activación de la fagocitosis. Son peroxidasa negativos.

Para facilitar su comprensión, la función normal de los granulocitos neutrófilos puede dividirse en cuatro fases: adhesión, quimiotaxis, fagocitosis y bacteriólisis.

Adhesión

La migración de los neutrófilos desde la sangre a los tejidos es un proceso activo en el que interviene un complejo dispositivo de moléculas de adhesión situadas en la membrana de los leucocitos, que se activan secuencialmente y que tienen sus receptores específicos situados en el endotelio vascular. Este mecanismo les permite rodar y adherirse con progresiva firmeza a la superficie endotelial mediante selectinas, integrinas y otras moléculas y sus receptores para finalmente atravesar la barrera endotelial.

Quimiotaxis

Es el mecanismo por el cual los neutrófilos migran desde la sangre periférica en la dirección precisa del foco de infección o inflamación, donde se acumulan tras pasar entre las células endoteliales de la microcirculación. Múltiples sustancias o quimiocinas actúan como factores quimiotácticos: productos liberados por



► **Figura 3.** Obsérvese un granulocito fagocitando bacterias.

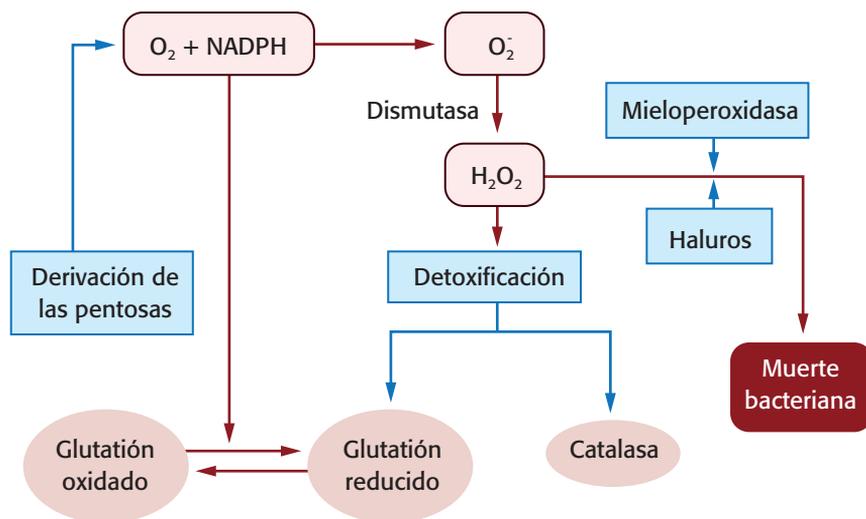
los microorganismos, células dañadas, fracciones del complemento, IL-8, etc., formando un gradiente químico que dirige el movimiento o diapédesis de los neutrófilos a los tejidos.

Fagocitosis

En esta fase se produce el reconocimiento e ingestión de la bacteria o material extraño. Este reconocimiento se favorece en gran medida cuando el microorganismo se encuentra recubierto (opsonizado) por moléculas de IgG y complemento (C3b), ya que el neutrófilo posee receptores específicos de membrana para las mismas. Acto seguido, la membrana se invagina y simultáneamente emite pseudópodos, y engloba la partícula en una vacuola fagocítica o fagosoma (**fig. 3**).

Bacteriólisis

La formación de la vacuola fagocítica atrae a los gránulos primarios y secundarios, que se unen a la misma y liberan en ella su contenido (degranulación). La muerte microbiana depende, por una parte, de la acción lítica de las diferentes enzimas granulares (proteínas catiónicas, defensinas, lisozimas), pero el mecanismo más importante lo constituye la generación de metabolitos del oxígeno, de gran poder microbicida. Como se ve en la **figura 4**, el oxígeno es reducido por el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), y se forman radicales superóxido (O_2^-), que dan lugar al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual actúa de sustrato para la mieloperoxidasa, que oxida los haluros en ácido hipocloroso y cloraminas, siendo estas últimas unos potentes microbicidas. Un mecanismo de detoxificación impide que el exceso de H_2O_2 generado destruya al granulocito y dañe los tejidos adyacentes.



► **Figura 4.** Mecanismo bactericida oxidativo y su detoxificación.

H₂O₂: peróxido de hidrógeno; NADPH: fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; O₂: oxígeno; O₂⁻: radicales superóxido.

TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LOS GRANULOCITOS

Las alteraciones en la función de los granulocitos comprometen su capacidad de adhesión al endotelio de los vasos sanguíneos, su migración a través de ellos y su actividad microbicida, y dan lugar a infecciones bacterianas y/o fúngicas recurrentes en pacientes que analíticamente presentan un recuento adecuado de leucocitos neutrófilos e inmunoglobulinas. Los neutrófilos, junto con los monocitos y los macrófagos, son las células fundamentales en la inmunidad innata, que constituye la primera línea de defensa contra los microorganismos infecciosos, por lo que su patología da lugar generalmente a infecciones de los tejidos barrera como la piel, los oídos, las vías respiratorias, la boca (estomatitis oral, gingivitis, infección periodontal) y los ganglios linfáticos, y abscesos profundos en localizaciones infrecuentes.

Numerosas enfermedades congénitas y algunos trastornos adquiridos cur-

san con disfunción de los granulocitos (**tabla II**) y una buena historia clínica orientará el diagnóstico. En la **figura 5** se expone un algoritmo de la evaluación inicial de los pacientes con infecciones de repetición.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con defectos congénitos suelen padecer desde los primeros días de vida infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes y/o difíciles de tratar en la piel, en los oídos, en las vías respiratorias altas, en los ganglios linfáticos y en los huesos, siendo más raras las infecciones generalizadas o las del sistema nervioso. No obstante, la incidencia y la gravedad de las infecciones varían según el defecto (**tabla III**). La edad del paciente al comienzo de la enfermedad, la historia familiar, los hallazgos del examen físico y el tipo de microorganismo que causa las infecciones son datos que ayudan a establecer el diagnóstico dife-

Tabla II. Alteraciones funcionales de los granulocitos

Defectos en la adherencia al endotelio y la quimiotaxis

- Déficit de moléculas de adhesión leucocitaria
- Hiper-IgE (síndrome de Job)
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Diabetes, lupus eritematoso sistémico, endotoxemia, uremia, alcoholismo, déficit de zinc
- Tratamiento con esteroides, antiinflamatorios y antibióticos
- Neoplasias
- Hemólisis (malaria)
- Ejercicio físico intenso

Defectos en los gránulos leucocitarios y en la actividad microbicida

- Déficit de mieloperoxidasa
- Déficit de gránulos secundarios
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Déficit de G6PD

G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

rencial. Además, algunas características clínico-biológicas asociadas sugieren el diagnóstico; por ejemplo, el cuadro de albinismo oculocutáneo, nistagmo, neuropatía periférica y granulaciones lisosómicas gigantes en el síndrome de Chédiak-Higashi (**tabla III y fig. 6**). Cuando la clínica de infección recurrente aparece en la edad adulta, deben considerarse trastornos adquiridos como la diabetes y enfermedades autoinmunes o la implicación de fármacos como antibióticos o antiinflamatorios (**tabla II**).

Tratamiento

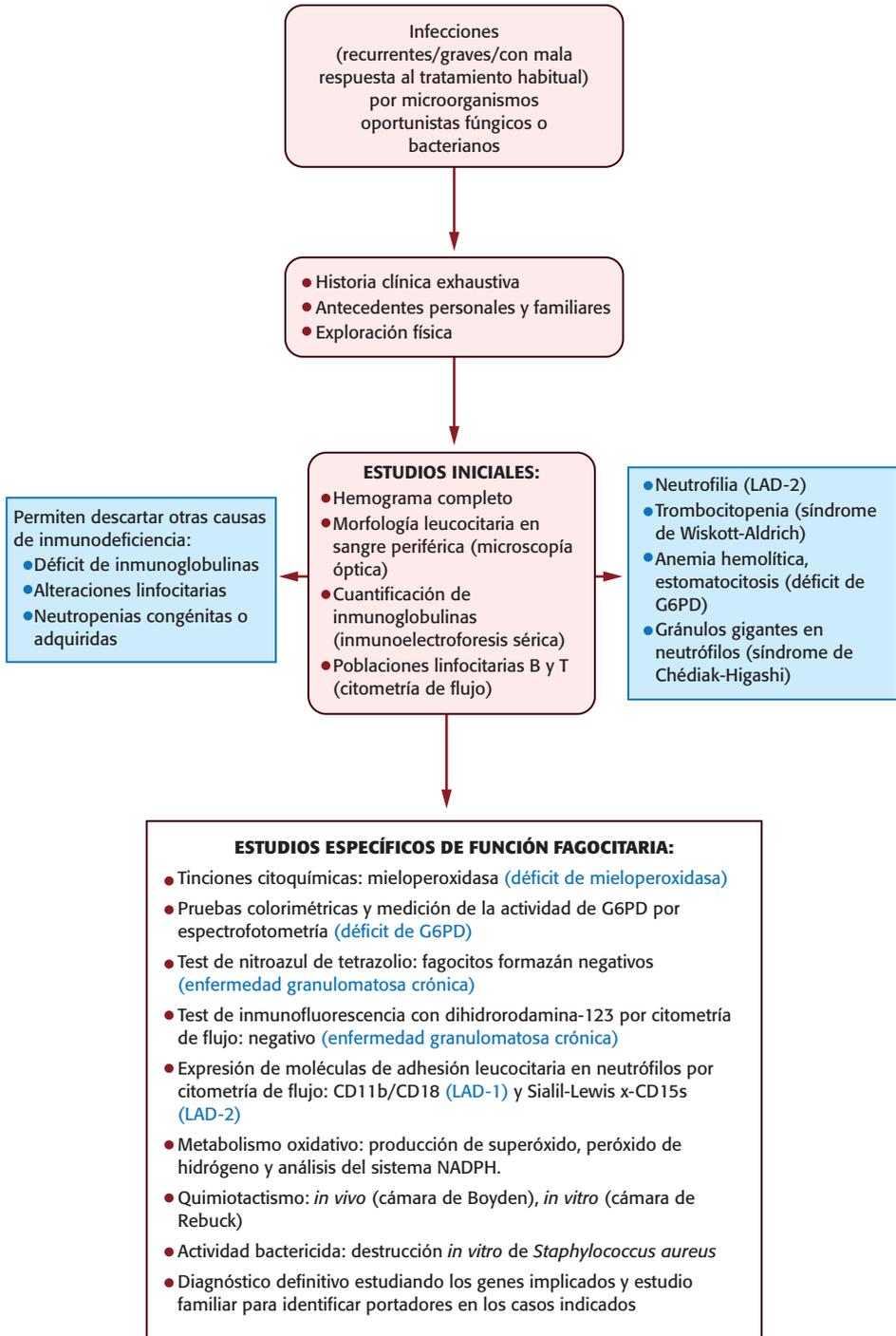
El objetivo terapéutico primordial es la prevención y el tratamiento precoz de la infección. La decisión de indicar antibacterianos y antifúngicos profilácticos debe basarse en la frecuencia y en la gravedad de las infecciones previas. De igual modo, la epidemiología de las infecciones debe servir de guía para la elección del antibiótico. Si la infección es muy grave y no se controla con tra-

tamiento antibiótico, cabe plantearse la transfusión de granulocitos. Los abscesos deben drenarse. En algunos casos de enfermedad congénita se ha utilizado con éxito el trasplante alogénico de médula ósea, de donante sano HLA compatible, que es una técnica con capacidad de curar la enfermedad. En la enfermedad granulomatosa crónica se ha mostrado efectivo el interferón gamma. Dado que la mayoría de estas entidades son consecuencia de mutaciones genéticas, la terapia génica se plantea como una esperanzadora opción de futuro.

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LOS GRANULOCITOS

Neutropenia

En los adultos, la neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9/l$ en la sangre periférica. En niños menores de 12 meses, se considera como límite inferior de la normalidad la cifra de $1 \times 10^9/l$. La



► **Figura 5.** Evaluación de pacientes con infecciones de repetición.

G6PDH: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; NADPH: fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina.

Tabla III. Alteraciones hereditarias de la función granulocítica

Enfermedad	Clínica	Deficiencia funcional	Mecanismo del defecto	Diagnóstico
Enfermedad granulomatosa crónica (trastorno más común)	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones recurrentes por <i>S. aureus</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Salmonella</i> • Formación de granulomas en tracto gastrointestinal y genitourinario • Abscesos en piel, ganglios, pulmón, hueso, hígado, etc. • Herencia: la forma más frecuente está ligada al cromosoma X. Hay 4 variantes de herencia autosómica recesiva 	<p>Defecto en el complejo enzimático NADPH oxidasa. Producción defectuosa de especies reactivas de oxígeno con alta capacidad bactericida. Los fagocitos ingieren los microorganismos pero no pueden eliminarlos</p>	<p>Mutación de genes del complejo oxidasa del fagocito. Algunos ligados al cromosoma X</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Test de nitroazul de tetrazolio (NBT) • El diagnóstico definitivo se hace estudiando los genes implicados
Déficit de mieloperoxidasa	<ul style="list-style-type: none"> • Cándidiasis diseminada en los pacientes que, además, tienen otras alteraciones (diabetes) • Herencia: autosómica recesiva 	<p>Alteración en el contenido de los gránulos: ausencia de mieloperoxidasa</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Tinción de la peroxidasa • Estudio genético
Síndrome de Chédiak-Higashi	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones de repetición por <i>S. aureus</i>, albinismo oculocutáneo parcial, nistagmo, neuropatía periférica progresiva, periodontitis • Herencia: autosómica recesiva 	<p>Fusión de vesículas y función lisosómica defectuosas en neutrófilos y otros tipos celulares</p>	<p>Mutación en <i>LYST</i> que lleva a un defecto en la exocitosis de gránulos secretores y en la función lisosómica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Granulaciones atípicas • Gránulos lisosómicos gigantes • Ausencia de granulaciones secundarias
Déficit de granulaciones específicas	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones de la piel, oídos, vías respiratorias altas • Cicatrización retrasada 	<p>Alteración de la quimiotaxis y muerte intracelular</p>		

<p>Hiper-IgE (síndrome de Job)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones estafilocócicas y fúngicas, sobre todo cutáneas y pulmonares (abscesos, neumonías) • Facies característica, eczema, anomalías musculoqueléticas, vasculares y neurológicas • Herencia: autosómica dominante 	<p>Defectos variables en la quimiotaxis</p>	<p>Mutaciones en <i>STAT3</i>, <i>TYK2</i> y <i>PGM3</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper-IgE sérica (> 2.000 U/ml) • Eosinofilia
<p>Deficiencias en la adhesión del leucocito al endotelio y la quimiotaxis (existen tres tipos: LAD-1, LAD-2 y LAD-3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Periodontitis, incapacidad de producir pus, mala cicatrización de heridas, caída tardía del cordón umbilical • Infecciones bacterianas y fúngicas repetidas de piel y mucosas • LAD-1, debida a disminución de las integrinas de los leucocitos, causa muerte temprana • LAD-2 cursa con neutrofilia importante, retraso mental y del crecimiento • LAD-3 se asocia con síndrome hemorrágico por déficit de agregación plaquetaria • Herencia: autosómicas recesivas 	<p>Adhesión y migración defectuosa del neutrófilo a los lugares de infección a través del endotelio</p>	<p>Mutaciones en el gen que codifica la cadena beta (CD18) de las integrinas, mutaciones en la proteína KINLIN-3 del citoesqueleto, etc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de las moléculas de adhesión por citometría
<p>Déficit de G6PD leucocitaria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica no esferocítica y en ocasiones clínica similar a la enfermedad granulomatosa crónica. Solo una pequeña proporción de individuos tienen clínica • Herencia: ligada a X 	<p>Si actividad < 5 %, falta de producción de especies reactivas de oxígeno</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas colorimétricas, espectrofotometría y estudio molecular

G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; NADPH: fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina.



► **Figura 6.** Múltiples abscesos en un paciente con enfermedad granulomatosa crónica.

consecuencia fisiopatológica de la neutropenia es el aumento del riesgo de infecciones.

La neutropenia se clasifica según su intensidad en:

- Leve: $1-1,5 \times 10^9/l$.
- Moderada: $0,5-1 \times 10^9/l$.
- Grave: $< 0,5 \times 10^9/l$.

En algunas etnias (yemeníes, judíos, africanos, etc.) son normales recuentos de neutrófilos en torno a $1 \times 10^9/l$ de forma crónica, que no se asocian con patología (neutropenia étnica benigna).

Las neutropenias pueden ser de origen central, periférico o mixto, y las primeras, a su vez, congénitas y adquiridas (**tabla IV**). En la edad pediátrica la causa más frecuente de neutropenia es la infección, mientras que en el adulto, además de esta, lo es el consumo de fármacos.

El algoritmo de evaluación del paciente con neutropenia se muestra en la **figura 7**.

El riesgo de infección es especialmente grave por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ y cuando la duración de la neutropenia supera los 7 días. Son habituales las infecciones por microorganismos de la propia flora endógena de la piel, boca, orofaringe y tracto gastrointestinal.

Las neutropenias congénitas graves son un conjunto de trastornos hereditarios caracterizados por un bloqueo de la mielopoyesis, que se detecta en edades tempranas y cuya patogenia se debe a alteraciones en genes (*ELANE*, *G6PC3*, *HAX1*, *CXCR4*, etc.) implicados en la estabilidad y el tráfico de los gránulos citoplasmáticos. Dichas alteraciones impiden una correcta diferenciación granulocítica que se traduce en una detención madurativa en estadio de promielocito/mielocito y en una apoptosis celular aumentada. En la **tabla V** se resumen las características clínicas de las formas congénitas más relevantes.

La mayoría se deben a mutaciones del gen *ELANE*, que codifica para la elastasa de los neutrófilos, y el resto, a alteraciones en otros genes, en algunos casos aún no conocidos. En ocasiones afectan solo a la granulopoyesis y provocan neutropenias aisladas, pero en otros casos producen otras alteraciones como disfunción de los ribosomas, alteraciones de la inmunidad o insuficiencia medular. Debutan con infecciones graves en la infancia temprana y su manejo ha mejorado de forma importante con la administración rutinaria de G-CSF. El único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Agranulocitosis inducida por fármacos

El término *agranulocitosis* suele reservarse para una entidad clínica descrita

Tabla IV. Clasificación etiopatogénica de la neutropenia

Alteraciones en la producción y maduración

- Defectos congénitos con manifestaciones clínicas desde la infancia: neutropenias congénitas graves:
 - Sin otras alteraciones:
 - Neutropenia congénita asociada a *ELANE*:
 - › Forma cíclica menos grave (neutropenia cíclica)
 - › Forma permanente (neutropenia congénita grave)
 - Enfermedad de Kostmann (asociada a *HAX1*)
 - Con otras alteraciones asociadas:
 - Síndromes de insuficiencia medular:
 - › Disqueratosis congénita
 - › Aplasia de Fanconi
 - Disgenesia reticular (alteraciones de la inmunidad)
 - Síndrome de Schwachman-Diamond (disfunción de los ribosomas)
 - Síndrome de Chédiak-Higashi (alteraciones del transporte vesicular)
- Defectos congénitos que se pueden diagnosticar en la edad adulta:
 - Neutropenia constitucional
 - Neutropenia étnica
 - Neutropenia cíclica
- Defectos adquiridos:
 - Aplasia medular, leucemias aguda, metástasis
 - Carenciales: malnutrición calórica global, déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂
 - Agranulocitosis
 - Depresión inmune por linfocitos T
 - Infección activa/estados postinfecciosos

Distribución anómala

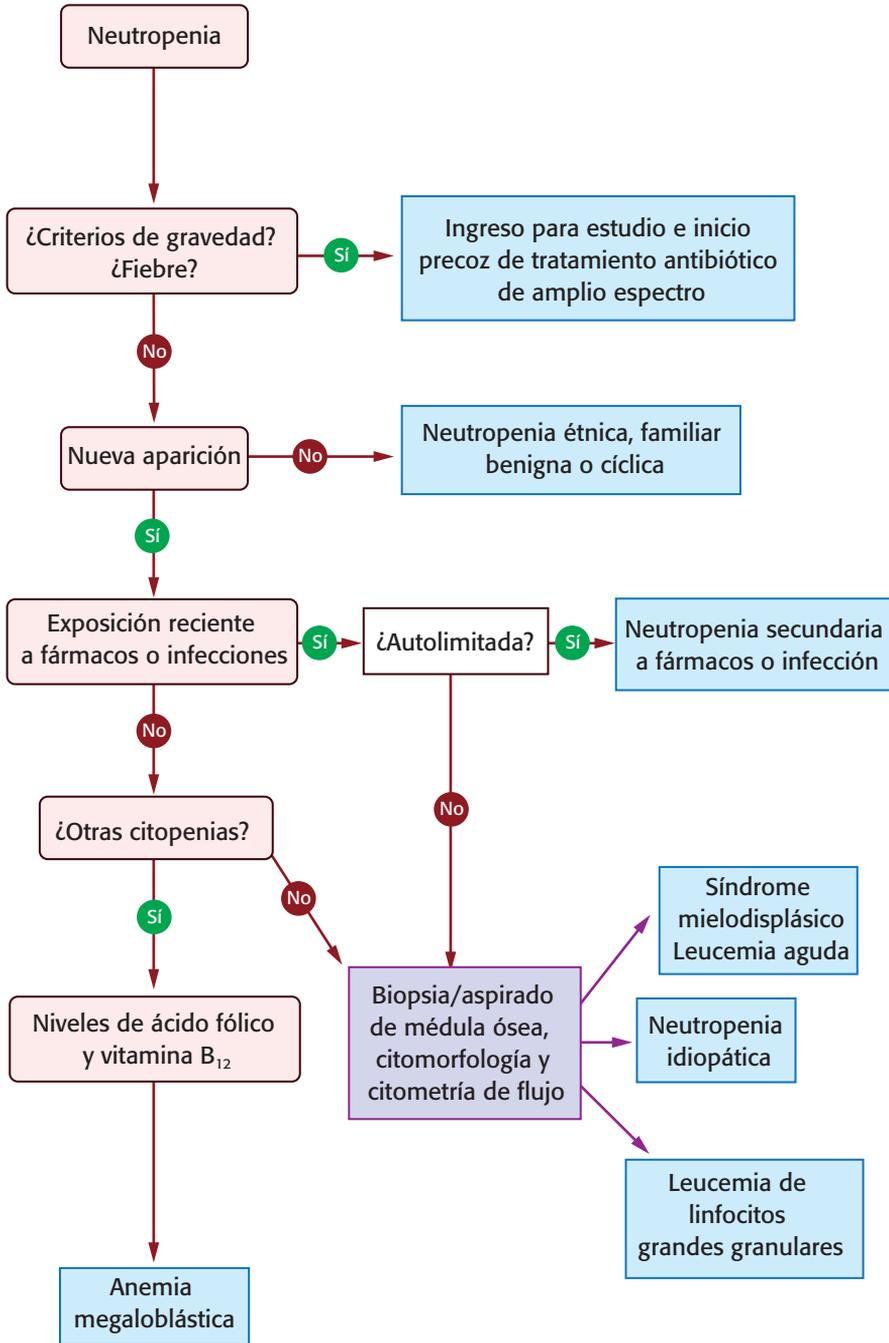
- Hiperesplenismo

Destrucción exagerada

- Autoanticuerpos: fármacos, lupus eritematoso sistémico, otras colagenosis
- Aloanticuerpos: neutropenia aloinmune neonatal

Mecanismo combinado y complejo

- Infecciones (agudas y crónicas)
- Fármacos
- Activación del complemento: hemodiálisis, sepsis
- Síndrome de Felty



► **Figura 7.** Algoritmo para el diagnóstico del paciente adulto con neutropenia.
Adaptado de: Gibson C, Berliner N. Blood. 2014.

Tabla V. Características clínicas de las neutropenias congénitas

Enfermedad	Características
Neutropenia congénita grave	AD. Mutaciones de los genes <i>ELANE</i> y <i>GFI1</i> . Infecciones graves de diversa localización, en el primer mes de vida. Neutropenia grave con eosinofilia y monocitosis. RAN frecuentemente $< 0,2 \times 10^9/l$. MO con parada madurativa en mielocito-promielocito. Riesgo de transformación a SMD y LA. Tratamiento: G-CSF. Trasplante alogénico de MO
Síndrome de Kostmann	Fue la primera neutropenia congénita descrita y con frecuencia se usa para denominar a todos los casos de neutropenia congénita, pero hoy día se sabe que corresponde a un subtipo concreto debido a alteraciones del gen <i>HAX1</i> bastante infrecuente y asociado a retraso mental y convulsiones de inicio en la segunda década de la vida
Síndrome de Shwachman-Diamond	AR. Neutropenia intermitente y moderada + insuficiencia pancreática exocrina con esteatorrea + displasia metafisaria. A veces pancitopenia. Baja estatura. Transformación a aplasia medular, SMD y LA. Tratamiento de la esteatorrea, antibióticos. Trasplante alogénico de MO
Neutropenia cíclica	AD o esporádica. Mutaciones del gen <i>ELANE</i> que ocasiona un incremento de la apoptosis. Dado su fenotipo mucho más leve se suele diagnosticar en el adulto. Episodios recurrentes de neutropenia grave de 3-5 días cada 21 días (rangos 14-40 días), que cursan con fiebre, infecciones bucofaríngeas y de la piel. MO con hipoplasia granulocítica en los episodios. Se trata con antibióticos profilácticos y G-CSF. Para su diagnóstico, obtener al menos 2 recuentos leucocitarios 2 veces por semana durante 6 semanas en los que se observen los ciclos de neutropenia. No descrita transformación a SMD ni LAM
Neutropenia familiar benigna	Similar a la neutropenia étnica pero con patrón claramente hereditario. Suele ser de evolución benigna. La MO puede ser normal o con hipoplasia selectiva de los precursores granulocíticos. No hay esplenomegalia. El curso es benigno. La base genética aún no se conoce

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; G-CSF: factor de crecimiento granulocítico; LA: leucemia aguda; MO: médula ósea; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; SMD: síndrome mielodisplásico.

por Schultz en 1922, caracterizada por la aparición brusca, tras la administración de algunos fármacos, de una neutropenia extrema con grave afectación del estado general, mialgias, fiebre y lesiones ulceronecroticas orofaríngeas (**fig. 8**).

Los fármacos más frecuentemente implicados en el desarrollo de las neutropenias o agranulocitosis se muestran en

la **tabla VI**. En la mayoría de los casos, los fármacos, por un mecanismo inmunológico, inducen la formación de anticuerpos que reaccionan contra los granulocitos, sus precursores medulares o ambos. En otros, el medicamento produce una alteración dependiente de dosis de la diferenciación de los progenitores granulocíticos o bien de las tres series, pero se

manifiesta inicialmente por granulocitopenia, ya que la permanencia intravascular del granulocito es menor que la del hematíe y la de la plaqueta. El desarrollo de agranulocitosis es impredecible, por lo que se considera una reacción individual o idiosincrásica frente a los fármacos; no obstante, los sujetos con antecedentes inmunoalérgicos parecen tener una mayor susceptibilidad. Obviamente aquí no se consideran los agentes antineoplásicos utilizados en quimioterapia, cuyo mecanismo de acción es citotóxico directo.

Diagnóstico

- **Cuadro clínico.** Se caracteriza por la instauración aguda de un cuadro tóxico-infeccioso grave: mal estado



► **Figura 8.** Úlcera en la cavidad oral. Agranulocitosis.

general, postración, fiebre alta con escalofríos e intenso dolor de garganta producido por úlceras necróticas en la faringe y en las amígdalas (angina agranulocítica); a veces existen úlceras en la región genital o anal y un exantema generalizado.

- **Anamnesis.** El dato fundamental es la ingesta previa de fármacos, especialmente los indicados en la **tabla VI**.
- **Hemograma.** La hemoglobina y las plaquetas son normales; el recuento de leucocitos es variable, con tendencia a la leucopenia; pero, sobre todo, destaca una disminución importante, o incluso ausencia total, de neutrófilos. La neutropenia selectiva es un rasgo típico que ayuda al diagnóstico diferencial con otras causas de neutropenia, particularmente las asociadas a infecciones víricas y las septicemias bacterianas.
- **Medulograma.** Es característica la ausencia parcial o total de precursores granulocíticos, mientras que los precursores eritroides y los megacariocitos son normales. Es una prueba clave para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades. Cuando el aspirado medular se realiza en periodo de regeneración, no es raro encontrar un gran número de promielocitos y algún mieloblasto, lo que puede llevar

Tabla VI. Fármacos asociados con neutropenia o agranulocitosis

- **Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos:** pirazonas, fenacetina, aminopirina, antipirina, colchicina, indometazina, ibuprofeno, sales de oro
- **Antibióticos:** sulfamidas, penicilinas y derivados, antipalúdicos, cloramfenicol
- **Anticonvulsivantes:** fenitoína, carbamazepina, ácido valproico
- **Psicofármacos:** amitriptilina, imipramina, doxepina, desipramina, fenotiazinas
- **Antitiroideos:** propiltiouracilo, tiouracilo, carbimazol, metimazol
- **Hipoglucemiantes:** biguanidas, carbutamida, clorpropamida, tolbutamida
- **Agentes cardiovasculares:** captopril, hidralazina, quinidina, procainimida
- **Diuréticos:** acetazolamida, hidroclorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico

al diagnóstico erróneo de leucemia aguda mieloblástica. Otro hallazgo frecuente es la plasmocitosis reactiva.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico varía en función de la gravedad de la infección asociada y de su respuesta al tratamiento. Por otra parte, ambas vienen determinadas por la intensidad y la duración de la neutropenia. El desarrollo de septicemias es muy frecuente y en ocasiones dan lugar a un *shock séptico*, que tiene una tasa de mortalidad cercana al 20%. En la mayoría de los casos el cuadro se resuelve en 1 a 3 semanas. La aparición de promielocitos en la médula ósea y de monocitosis en la sangre periférica es indicativa de recuperación precoz.

El tratamiento tiene dos bases fundamentales: la identificación y retirada del agente causal y la instauración inmediata de tratamiento antibiótico eficaz. La recuperación medular varía según la naturaleza del fármaco, pero en general los granulocitos reaparecen en la sangre periférica en 1 a 2 semanas. A veces existe una monocitosis previa, que, junto con la desaparición de la fiebre, es un índice de buen pronóstico. En este periodo de alto riesgo es urgente adoptar una serie de medidas de soporte intensivo contra la infección, como la terapia intravenosa con antibióticos de amplio espectro, el aislamiento del paciente, una higiene escrupulosa, dieta, etc., que requieren un equipo especializado (véase capítulo 23). Está indicado el tratamiento con G-CSF en dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea hasta la recuperación del recuento de neutrófilos. La transfusión de granulocitos, aunque es difícil y tiene un alto coste, puede ser otra medida eficaz en casos excepcionales.

Si se administra de nuevo el fármaco, el cuadro clínico reaparecerá, por lo que debe prohibirse indefinidamente su

utilización y la de otros compuestos relacionados.

LEUCOCITOSIS

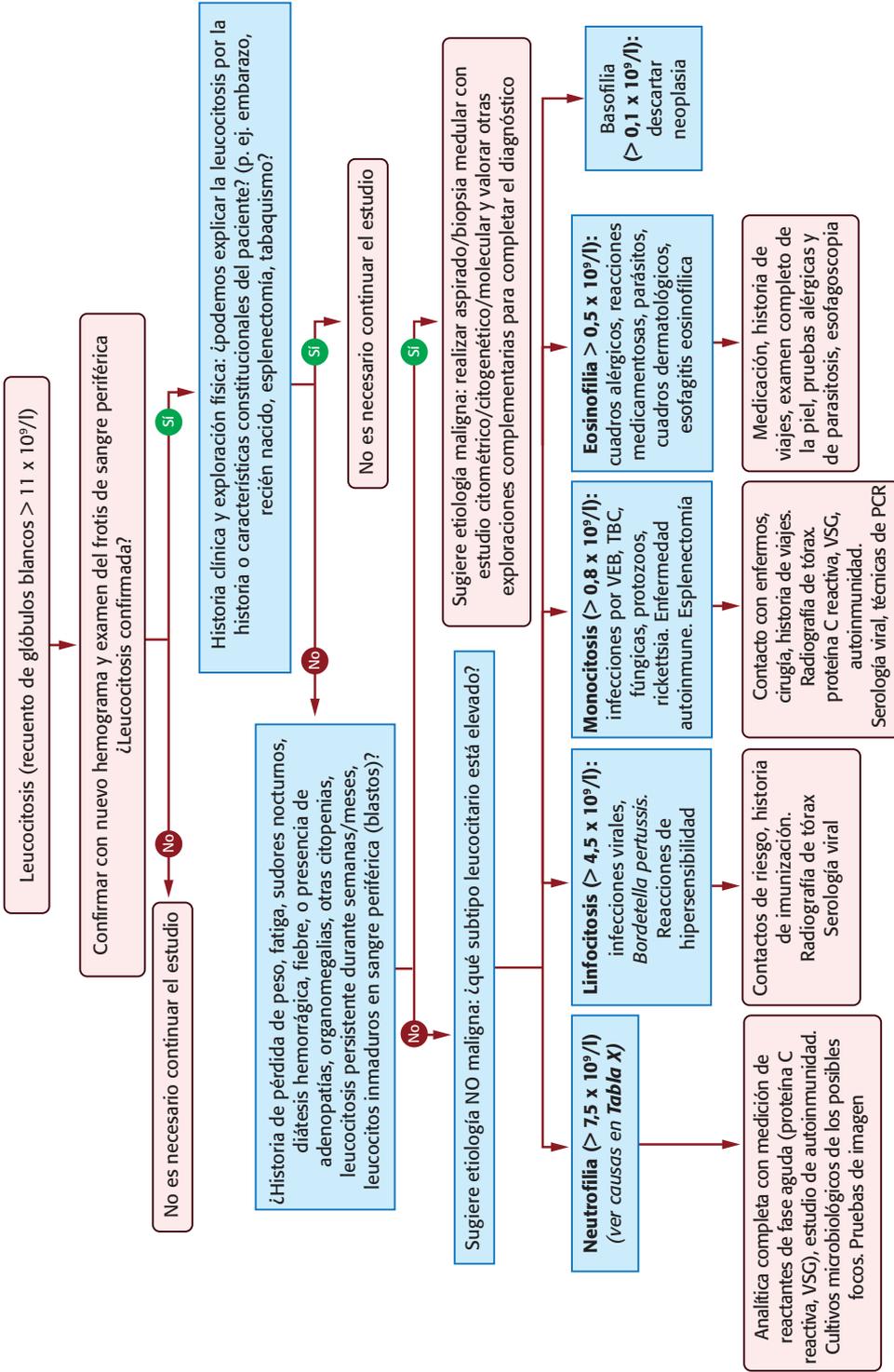
La leucocitosis, definida como un incremento en el recuento de glóbulos blancos, puede aparecer en multitud de situaciones clínicas: infecciones, toma de fármacos, embarazo, trastornos autoinmunes y metabólicos, y neoplasias. El diagnóstico se orientará en función del tipo celular que esté aumentado (neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos o monocitos), la morfología de las células observadas al microscopio y el cuadro clínico del paciente (**fig. 9**).

Neutrofilia

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la sangre periférica del adulto. La leucocitosis neutrofilica se define por un recuento absoluto de neutrófilos por encima de $7,5 \times 10^9/l$ y puede aparecer en una gran variedad de procesos (**tabla VII**). En neonatos y hasta el primer mes de vida, el valor medio de neutrófilos es de $12 \times 10^9/l$ y se considera normal hasta $26 \times 10^9/l$. Las embarazadas también pueden presentar una leucocitosis fisiológica en el tercer trimestre y después del parto.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la neutrofilia son diversos y a veces operan conjuntamente:

- **Aumento de la producción medular.** Ocurre en la mayoría de los casos; ya sea como respuesta fisiológica adecuada (procesos infecciosos e inflamatorios crónicos) o proliferación neoplásica (síndromes mieloproliferativos).
- **Liberación rápida del compartimento de reserva medular a la sangre periférica.** Es propia de los procesos



► **Figura 9.** Evaluación del paciente con leucocitosis.
 PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TBC: tuberculosis; VEB: virus de Epstein-Barr; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla VII. Leucocitosis con neutrofilia. Clasificación etiológica

Neutrofilias secundarias	Neutrofilias primarias
<p>Infección: es la causa más frecuente de neutrofilia. Normalmente asocia fiebre y desviación izquierda</p> <p>Trastornos metabólicos: uremia, cetoacidosis, hipertiroidismo</p> <p>Inflamación, necrosis e hipoxia tisular: tabaco, envenenamiento (plomo, mercurio, dióxido de carbono), colagenosis, infarto, traumas, trabajo de parto, quemaduras</p> <p>Estrés, hiperactividad: ejercicio físico, frío/calor extremos, dolor, ataques de pánico, postoperatorio, infarto agudo de miocardio, golpe de calor. Hemorragias agudas, hemólisis, fase de recuperación de anemias megaloblásticas</p> <p>Neoplasias sólidas: sobre todo gástricas, pulmonares, mamarias y renales por producción de factores de crecimiento o por metástasis medulares que producen síndrome leucoeritroblástico</p> <p>Fármacos: glucocorticoides, adrenalina, sales de litio, estimulantes beta-adrenérgicos, catecolaminas, heparina</p> <p>Asplenia: postesplenectomía o funcional</p>	<p>Hereditaria: autosómica dominante con esplenomegalia, aumento del diploe craneal y tendencia hemorrágica</p> <p>Idiopática crónica: es un diagnóstico de exclusión</p> <p>Deficiencias de adhesión de leucocitos: LAD-1, LAD-2 y LAD-3 (<i>véanse trastornos funcionales de leucocitos</i>)</p> <p>Urticaria familiar al frío y leucocitosis: leucocitosis en torno a $30 \times 10^9/l$, fiebre, urticaria y exantema tras exposición al frío. Se diagnostica por biopsia cutánea</p> <p>Neoplasias mieloproliferativas: leucemia mieloide crónica, leucemia neutrofilica crónica, etc.</p> <p>Asociada a otras patologías: tetralogía de Fallot, dextrocardia, síndrome de Down</p>

agudos, la liberación de endotoxinas y el tratamiento esteroideo.

- **Distribución anómala del compartimento vascular.** La neutrofilia inducida por el ejercicio o la infusión intravenosa de adrenalina es consecuencia del incremento del compartimento circulante a costa del marginal. Esta respuesta también ocurre en los procesos agudos (hipoxia, inflamación, infección, etc.).
- **Trastornos en la salida a los tejidos.** Los esteroides y algunos trastornos congénitos dificultan la migración

de los neutrófilos circulantes a los tejidos y reducen la marginación.

Según la causa, las neutrofilias se dividen en primarias (no asociadas a patología) o secundarias, siendo mucho más frecuentes las últimas (**tabla VII**).

La neutrofilia secundaria a procesos infecciosos o inflamatorios agudos suele acompañarse de un aumento de cayados y de la aparición ocasional de formas más inmaduras (metamielocitos, mielocitos) en la sangre peritérica, que se define como “desviación a la izquierda”. Más ra-

ramente, y en relación con leucocitosis extremas de hasta $50 \times 10^9/l$ o superiores, pueden también detectarse mieloblastos en la sangre periférica; esta reacción leucemoide puede simular algunas formas de leucemia, con las que hay que establecer el diagnóstico diferencial (**tabla VIII**). Otros cambios secundarios a la infección que pueden verse en el citoplasma de los neutrófilos son granulaciones tóxicas, vacuolización y cuerpos de Döhle.

El tratamiento con GM-CSF y G-CSF determina también neutrofilia, estimula la producción medular, moviliza el compartimento de reserva a la sangre periférica, alarga la vida de los granulocitos maduros y mejora su función fagocítica y microbicida.

Monocitosis

Se entiende como tal el aumento absoluto de los monocitos en sangre periférica por encima de $0,8 \times 10^9/l$. Las

causas más importantes de monocitosis se expresan en la **tabla IX**.

Linfocitosis

Se produce cuando el recuento absoluto de linfocitos en la sangre periférica supera los $5 \times 10^9/l$. Las causas etiológicas se resumen en la **tabla X**.

Eosinofilia

Es el aumento del recuento de eosinófilos en la sangre periférica por encima de $0,4 \times 10^9/l$ y suele ser reactiva (**tabla XI**).

La eosinofilia reactiva es típicamente transitoria. El mecanismo más importante de eosinofilia crónica es la liberación de IL-5 por parte de los linfocitos T estimulados, mastocitos y algunas células neoplásicas. En los casos crónicos puede producir daños sistémicos debido a la degranulación de los eosinófilos, provocando síntomas cardiovasculares y fibrosis cardíaca.

Tabla VIII. Diagnóstico diferencial de reacción leucemoide y leucemia

	Reacción leucemoide	Leucemia
Clínica	Suele ser evidente el proceso infeccioso, inflamatorio, etc.	Esplenomegalia, adenopatías y diátesis hemorrágica más frecuente
Leucocitos	Habitualmente $< 50 \times 10^9/l$	Puede ser $> 100 \times 10^9/l$
Proporción de células inmaduras	Escasa. Habitualmente mielocitos $< 15\%$ y blastos $< 5\%$	Elevada. Blastos $> 20\%$
Anemia	Moderada o ausente	Intensa y progresiva
Eritroblastos circulantes	No (excepto en neonatos)	Frecuentes en síndromes mieloproliferativos
Plaquetas	Normales o elevadas	Disminuidas, excepto en síndromes mieloproliferativos
Médula	Hiperplasia granulocítica	Infiltración leucémica
Cariotipo	Normal	Con frecuencia, anormal

Una vez excluidas las causas reactivas, debe considerarse el origen clonal. La OMS reconoce una categoría de neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías en los genes *PDGFRA*, *PDGFRB* y *FGFR1*, cuyo diagnóstico definitivo precisa estudios de citogenética y biología molecular.

La leucemia eosinofílica crónica es una entidad poco frecuente para cuyo diagnóstico se requiere la presencia de blastos en la médula ósea y en la sangre periférica y/o una alteración citogenética clonal o marcador molecular.

Si no se identifica ninguna causa reactiva ni clonal para una eosinofilia, se

Tabla IX. Causas de monocitosis

Infecciones: tuberculosis, brucelosis, endocarditis bacteriana, malaria, leishmaniasis visceral, sífilis, algunas rickettsiosis

Tumores: linfoma de Hodgkin, neoplasias sólidas, leucemia aguda mieloblástica (M4-M5), leucemia mielomonocítica crónica

Enfermedades inflamatorias: artritis reumatoide, sarcoidosis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico

Neutropenia crónica

Tabla X. Causas de linfocitosis

Infecciones agudas (víricas): sarampión, rubéola, paperas, gripe, mononucleosis infecciosa, linfocitosis infecciosa aguda

Infecciones crónicas: tuberculosis, brucelosis, hepatitis, sífilis, toxoplasmosis

Tumores: leucemia linfocítica crónica y otros síndromes linfoproliferativos

Miscelánea: tirotoxicosis, enfermedad del suero, enfermedad de Addison

Tabla XI. Causas de eosinofilia

Trastornos alérgicos: asma, fiebre del heno, urticaria, reacciones alérgicas a fármacos, aspergilosis broncopulmonar alérgica

Dermatitis: pénfigo, penfigoide, dermatitis atópica

Parasitosis y otras infecciones: infecciones por metazoos, *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis, amebiasis, malaria, escabiosis, coccidioidomicosis

Tumores: tumores cerebrales, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, síndromes mieloproliferativos

Enfermedades hereditarias: eosinofilia hereditaria

Síndrome hipereosinofílico

denomina *síndrome hipereosinofílico idiopático* si hay daño tisular asociado, o *hipereosinofilia idiopática* si no se identifica daño orgánico secundario a la degranulación de los eosinófilos.

Basofilia

Se define por un aumento de los basófilos en la sangre periférica por encima de

$0,2 \times 10^9/l$. Es una entidad poco frecuente y que suele cursar sin clínica, aunque puede acompañarse de procesos infecciosos agudos (raramente infecciones víricas como la gripe o la varicela) o patologías crónicas (trastornos de hipersensibilidad, ferropenia, inflamación crónica, insuficiencia renal, neoplasias). En la práctica siempre debe hacer sospechar el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo.

11

LEUCEMIAS. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN. LEUCEMIAS AGUDAS

Á. Figuera Álvarez, J. Sierra Gil

Introducción. Clasificación. Etiología y patogenia. Leucemias agudas. Clasificación de las leucemias agudas: de la morfología a las técnicas genéticas. Clasificación pronóstica de las leucemias agudas. Cuadro clínicos de las leucemias agudas. Datos de laboratorio. Diagnóstico y diagnóstico diferencial. Factores pronósticos. Tratamiento

INTRODUCCIÓN

Las leucemias conforman un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que surgen de la transformación maligna de las células hematopoyéticas. Su característica común es el acúmulo de las células malignas anormales en la médula ósea y en la sangre, lo que provoca fallo medular (anemia, neutropenia y trombopenia) e infiltración de órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, testículos o piel).

CLASIFICACIÓN

Las leucemias pueden clasificarse según el grado de diferenciación celular en:

- **Leucemias agudas:** son enfermedades usualmente invasivas en las que la transformación maligna ocurre en estadios precoces de diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, por lo que las células neoplásicas son indiferenciadas (blastos) y se produce fallo medular e infiltra-

ción orgánica por acumulación. Estas enfermedades son rápidamente fatales sin tratamiento, pero en su mayoría responden a las terapias actuales y pueden curarse.

- **Leucemias crónicas:** las células malignas transformadas conservan cierta capacidad de diferenciación, por lo que esta entidad es menos invasiva. Los pacientes sufren un curso natural de la enfermedad más lento y crónico.

Las leucemias agudas y crónicas pueden clasificarse, a su vez, considerando la línea celular proliferante, en linfoides y mieloides (o no linfoides). Por tanto, existen *leucemias agudas mieloides (LAM)* y *leucemias agudas linfoides (LAL)*, así como *leucemias crónicas mieloides (LCM)* y *leucemias crónicas linfoides (LCL)*, que se desarrollan en otros capítulos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Al igual que en otros cánceres, la leucemia es la expresión fenotípica de la

trasformación neoplásica celular de células sanguíneas normales o sus precursores, mediante un *proceso de acumulación de mutaciones sucesivas* en los genes que dirigen y regulan las funciones celulares básicas: reproducción, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Estas mutaciones ocasionan un defecto de maduración, una proliferación aumentada y un exceso de supervivencia que produce el acúmulo de células indiferenciadas e hiperlongevas en la médula ósea y en la sangre, con obliteración de la hemopoiesis normal.

Entre todas las neoplasias, las leucemias agudas son las más fáciles de estudiar por ser la sangre y la médula ósea tejidos tumorales muy accesibles al muestreo. Además, las células normales del tejido hematopoyético y linfoide son las que más se renuevan, expanden y maduran mediante un complejo proceso que conlleva numerosas modificaciones genéticas y epigenéticas, por lo que tienen más oportunidades de error o vulnerabilidad a agentes mutacionales.

La adquisición de estas mutaciones ocurre en cualquiera de los tipos normales de células sanguíneas y/o en sus precursores. Las mutaciones que conllevan ventaja selectiva en la supervivencia generan clones persistentes que se expanden y son genéticamente más inestables, por lo que continúan sufriendo mutaciones adicionales, en parte producidas por la presión del tratamiento, que conllevan evolución clonal selectiva.

Así, sabemos hoy en día que la leucemia, al igual que otros tumores, es una enfermedad multiclonal que en el momento del diagnóstico suele tener un clon dominante más expandido, pero alberga subclones que pueden reaparecer, o mutar a lo largo de su evolución, generando recaídas y resistencias.

Entre los agentes etiológicos mutacionales conocidos se incluyen varios

factores genéticos y otros adquiridos exógenos (ambientales) o endógenos.

El más importante es la *edad*. El envejecimiento conlleva una mayor probabilidad de sufrir mutaciones en cualquier célula somática, bien por azar, bien por exposición a agentes mutacionales a lo largo de la vida. Recientemente se ha demostrado que hasta un 10% de las personas aparentemente sanas, mayores de 70 años, tienen ya más de una mutación clonal subclínica en su hematopoyesis, detectable en la sangre periférica, proceso que seguiría hasta generar una hemopatía detectable si la persona vive lo suficiente. Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y las leucemias agudas, sobre todo la LAM, son enfermedades propias de personas mayores. Hace años que conocemos el potencial de *trasformación leucémica* de los SMD y de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas, así como la evolución a mayor malignidad clínica de la mayoría de las neoplasias hematológicas con el paso del tiempo.

Por otra parte, es bien conocido el potencial mutagénico de la *terapia antineoplásica*. A medida que esta resulta más eficaz, y los pacientes sobreviven más, aumentan los casos de leucemias secundarias a la quimioterapia previa por otro tumor. Estas *leucemias agudas secundarias* a hemopatías previas y las precedidas de terapia antineoplásica (*t-LAM*) son modelos de transformación neoplásica secuencial especialmente significativos y fáciles de estudiar genéticamente.

Se identifican cada vez más *síndromes hereditarios o alteraciones genéticas familiares* con predisposición a sufrir leucemias agudas, tales como la anemia de Fanconi y otros síndromes de inestabilidad cromosómica, las inmunodeficiencias y una larga lista que incluye los síndromes de Down, Nijmegen, Seckel, Bloom, Noonan y Li-Fraumeni o la neurofibromatosis, recogidos en la nueva clasi-

ficación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016, que más adelante veremos. Todos estos casos, que se están conociendo y tipificando cada vez mejor, también son modelos para estudios genéticos secuenciales que permitirán explicar la dinámica de la transformación neoplásica y tratar de impedirla.

Entre los agentes mutagénicos externos ya conocidos se cuentan factores ambientales como los agentes infecciosos, sobre todo virus (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C), los fármacos antineoplásicos, especialmente los inhibidores de la topoisomerasa II y los agentes alquilantes, agentes químicos como el benceno y agentes físicos como las radiaciones.

Los distintos agentes mutagénicos actúan combinadamente sobre las células hematopoyéticas diana a lo largo de varios años, para inducir distintas mutaciones que generarían ventajas selectivas de supervivencia y evolución clonal con adquisición de más mutaciones, hasta acabar dando lugar a una hemopatía preleucémica o directamente a una leucemia aguda clínicamente detectable.

Las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) para el estudio genético han detectado en la LAM más de 5.200 mutaciones en 76 genes o regiones, con más de dos mutaciones en el 84% de los casos. Las mutaciones no se acumulan al azar sino en patrones o perfiles que determinan el fenotipo leucémico, y también el pronóstico y las posibles dianas terapéuticas. Así, por ejemplo, dos mutaciones en la misma vía metabólica se excluyen entre sí puesto que producen el mismo efecto final, mientras que se asocian aquellas que, por su efecto, potencien la supervivencia celular que conduce a la oncogénesis. En uno de los más recientes estudios de genómica de la LAM, que incluía 1.540 pacientes y

utilizaba las técnicas más modernas, se propusieron 11 clases genéticas de LAM, cada una con características diagnósticas y clínicas específicas, añadiendo cinco nuevas categorías a las ocho ya reconocidas (*véase más adelante*).

El estudio tiene que ser continuado y extendido en el tiempo para permitir interpretaciones funcionales y pronósticas, y la elección de fármacos diana específicos que se están desarrollando contra las mutaciones o sus consecuencias metabólicas.

El conocimiento de las alteraciones genéticas de la LAM se ha desarrollado paralelamente al de las técnicas de su detección, empezando por el cariotipo, seguido de la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y últimamente toda la secuencia de técnicas moleculares cada vez más sensibles, por lo que las entidades clínicas aceptadas y recogidas en la nueva clasificación de la OMS 2016 no se pueden comprender sin situarlas en este marco cronológico.

Anomalías cromosómicas detectables

Ahora ya sabemos que la trascendencia funcional de las mutaciones es *independiente de su tamaño*, pero hasta hace pocos años solo disponíamos del estudio genético celular mediante el cariotipo.

Así, las primeras alteraciones genéticas descubiertas en la leucemia aguda fueron las que se manifiestan como grandes anomalías cromosómicas, visibles por técnica de bandas, o mediante FISH en las células leucémicas del aspirado medular (*véase capítulo 32*). Se asocian a entidades clínicas específicas, tienen significado pronóstico y han servido para clasificar y definir genéticamente a las leucemias agudas desde hace bastantes años.

Las *traslocaciones cromosómicas balanceadas* son típicas de las leucemias agudas *de novo*, que generalmente afectan a pacientes jóvenes. En ellas se pro-

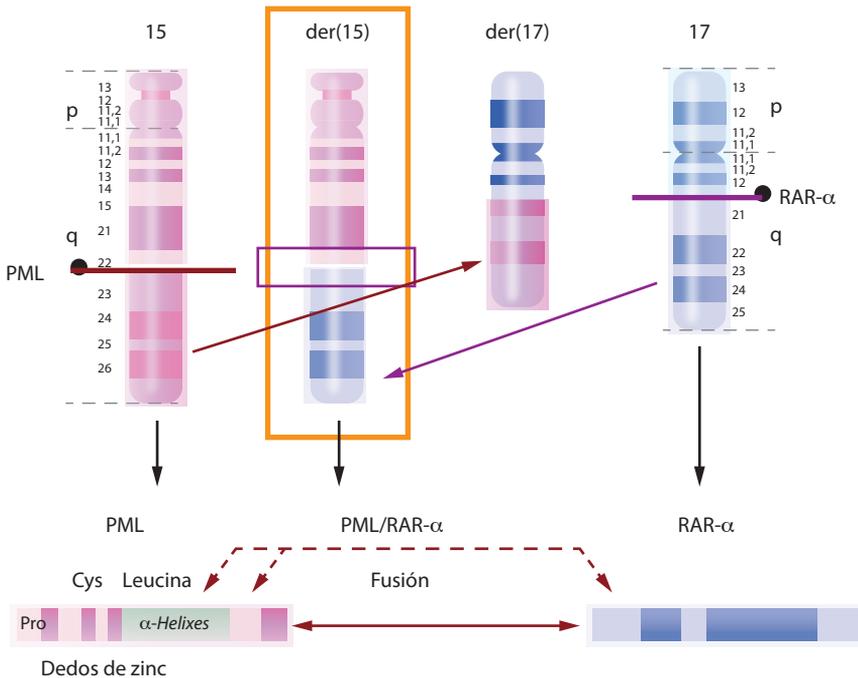
duce un intercambio de zonas enteras entre dos cromosomas distintos sin que se pierda ni se gane material cromosómico, lo que provoca la generación de dos cromosomas anómalos con una zona de material genético que no les corresponde (cromosomas derivados), mientras que sus dos parejas homólogas permanecen normales. Los neogenes de fusión así generados codifican una proteína de fusión, como la proteína BCR-ABL en la t(9;22), o el gen traslocado se apone a un gen activador que determina su sobreexpresión, como ocurre con el gen *MYC* en la t(8;14).

Las traslocaciones balanceadas son de buen pronóstico en la LAM y en su mayoría afectan a genes reguladores de factores de transcripción (*Core Binding Factors*, CBF). Entre ellas están la

t(15;17), que produce la fusión de los genes *PML-RAR-α* en la leucemia aguda promielocítica (LAP) (**fig. 1**), la t(8;21), que afecta a los genes *RUNX-RUNX1*, y la inv(16) o t(16;16), que afecta a los genes *CBFB-MYH11*. Cada una de estas alteraciones genéticas recurrentes ha definido una categoría clínica de LAM específica en las clasificaciones de la OMS.

La t(9;22), presente en el 95% de las LMC, también está presente en el 25% de las LAL de adultos, en el 5% de las LAL infantiles y en el 3% de las LAM. En la LAL infantil la traslocación genera una proteína de fusión de menor tamaño (p190), mientras que en los adultos con LAL con cromosoma Filadelfia (Ph) positivo (*de novo*, no como crisis blástica de LMC) el 50% tienen la misma

Traslocación t(15; 17) de la LAM-M3



► **Figura 1.** Traslocación t(15;17) típica de la leucemia aguda promielocítica (LAM-M3), de la que se genera un ácido ribonucleico de fusión *PML-RAR-α*. LAM: leucemia aguda mieloblástica.

p210, y otro 50%, la p190. La presencia de cualquier fusión BCR-ABL implica mal pronóstico, pero, como contrapartida, estas leucemias son sensibles a fármacos inhibidores de las tirosincinasas.

Recientemente, las técnicas moleculares más sensibles han permitido describir casos de LAL y LAM, Ph negativos por técnicas convencionales, pero con mutaciones con repercusión funcional celular similar a BCR-ABL que afectan a otros genes que se mencionan después. Estas leucemias agudas *Ph-like*, también tienen mal pronóstico, pero también tendrían la ventaja de responder a distintos inhibidores de las tirosincinasas.

El otro gran grupo de anomalías cromosómicas fácilmente detectables son las *alteraciones numéricas*, que dan lugar a deleciones de grandes zonas del cromosoma, o a pérdidas o ganancias de un cromosoma entero, y son típicas de las leucemias de pacientes de edad avanzada, muchas veces secundarias a hemopatías o quimioterapia previa. Las deleciones o pérdidas suelen afectar a los cromosomas 5, 6, 7, 11, 20 e Y, y es frecuente que provoquen una pérdida de genes supresores tumorales y, por tanto, una ventaja de supervivencia. Las ganancias suelen conllevar la sobreexpresión de genes, y afectan con más frecuencia a los cromosomas 8, 12, 19 y 21. Muchas veces estas son alteraciones adquiridas durante la evolución clonal de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes que presentan anomalías numéricas, especialmente las deleciones o pérdidas, tienen mal pronóstico. Principalmente es adverso en los casos de pérdida del Cr7 o del7q, pérdida del Cr5 o del5q, o en todos aquellos pacientes que presentan tres o más alteraciones cromosómicas (cariotipo complejo, CC). Y especialmente ominoso es el cariotipo monosómico (CM, pérdida de dos o más cromosomas) y la del17p (*TP53*).

Anomalías subcitogenéticas. Mutaciones

Más del 50% de las LAM y el 70% de las LAL tienen cariotipo (o FISH) normal. Se consideraban de pronóstico intermedio, pero se reconocía una gran heterogeneidad clínica entre ellas.

Desde que se dispone de técnicas moleculares, se han ido describiendo múltiples mutaciones en patrones de combinación que son detectables en el 100% de las leucemias agudas.

La mayoría de las mutaciones ya establecidas se describieron y estudiaron usando técnicas moleculares dirigidas, básicamente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa y cuantitativa. Para ello hay que decidir qué mutaciones se buscan. Sin embargo, los estudios de genoma completo han develado que en las células tumorales pueden detectarse cientos de mutaciones. El estudio funcional de estas mutaciones ha llevado tiempo, para poder definir aquellas irrelevantes para la transformación, denominadas "pasajeras", de aquellas que se han denominado "conductoras", de las que se han definido unas 100. Estas serían las mutaciones que afectan a genes que intervienen en las funciones básicas de proliferación, supervivencia, diferenciación, muerte celular y mantenimiento del genoma, que, al alterarse, conducen a la transformación neoplásica celular.

Así, se han denominado mutaciones de *clase I* aquellas que afectan a genes que regulan la proliferación celular. Muchas de ellas afectan a genes que codifican proteincinasas que traducen intracelularmente las señales extracelulares de activación de la proliferación, como son las mutaciones BCR-ABL o del grupo *Ph-like*, del gen *FLT3* (*FLT3-TKD* o *FLT3-ITD*) y de otros genes como *JAK2*, *NRAS* o *CKIT*.

Se han denominado mutaciones de *clase II* las que afectan a genes regula-

dores de la transcripción, necesarios para la diferenciación y la maduración celular. Entre ellas están incluidas las mutaciones del grupo CBF, que en su mayoría se manifiestan como traslocaciones visibles por cariotipo, tales como la t(8;21), la t(15;17) y la inv(16), también detectables por FISH o PCR. En pacientes con cariotipo normal, las incluidas en este grupo serían las mutaciones del gen *CEBPA*, que es de buen pronóstico en su forma bialélica y constituye una entidad clínica en la clasificación de la OMS. Sin embargo, otras, como las mutaciones moleculares del gen *RUNX1*, parecen adversas, y también se han incluido como una categoría provisional en la OMS.

En los estudios de la pasada década se descubrió que las leucemias agudas, sobre todo las precedidas de hemopatía previa, albergaban también gran cantidad de mutaciones en genes epigenéticos, que se denominaron de *clase III*. Entre ellas están las mutaciones subcitológicas del gen *MLL* en el Cr11q y de otros genes modificadores de la cromatina, que son de mal pronóstico, y las mutaciones de genes de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), como son las mutaciones de *IDH1/2*, que han resultado favorables, y otras como *DNMT3*, *TET2* y *ASXL1*, que suelen aparecer en patrones combinados complejos.

Se han definido también las *clases IV* y *V* para agrupar otras mutaciones como las del gen de la nucleofosmina *NPM1*, proteína transportadora multifuncional del núcleo al citoplasma, que son frecuentes (30% de las LAM con cariotipo normal) y confieren un pronóstico intermedio o favorable, reconocido también como una categoría OMS. Más recientemente se han descrito otras mutaciones que afectan a genes del *splicing* del ácido ribonucleico (ARN), a la organización de la cromatina, al complejo cohesina o a la reparación del ADN, todas ellas en patrones complejos

cuyo significado se está empezando a desvelar. Son de significado especialmente ominoso las mutaciones de *TP53*, gen regulador de la apoptosis, que suelen ser eventos terminales en la evolución clonal y auguran resistencia a la terapia.

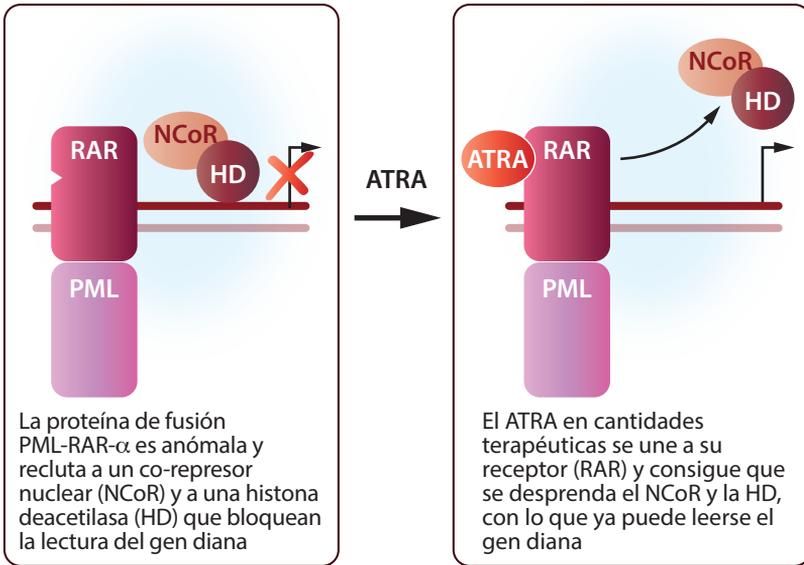
De la patología genética a la terapia traslocacional

El enorme avance que supone el descubrimiento de todas estas alteraciones genéticas no solo tiene interés clasificatorio y pronóstico, sino también terapéutico, al descubrir nuevas dianas para el desarrollo de nuevos fármacos.

El ejemplo más espectacular es el de la LAP, cuya traslocación típica, la t(15;17), apone el gen de la cadena alfa del receptor del ácido retinoico (*RAR-α*) en la banda q21 del cromosoma 17 con el gen *PML* en 15q22. Se producen dos ARN de fusión, *RAR-α-PML* y *PML-RAR-α* (**fig. 1**). Este segundo, en el cromosoma 15q+, se traduce a una proteína de fusión, *PML-RAR-α*, que resulta ser un receptor anormal para su agonista fisiológico (ácido retinoico), ya que se une anormalmente a un complejo co-represor nuclear que impide las acciones celulares normales de ambos genes *RAR-α* y *PML*, lo que da lugar a un defecto de transcripción con bloqueo de la diferenciación a nivel del promielocito y una inhibición de la apoptosis celular (**fig. 2**).

La comprensión, inicialmente rudimentaria, de este mecanismo llevó a ensayar un agonista disponible del receptor *RAR*, el ATRA (ácido todo-*trans*-retinoico), derivado oral de los retinoides, fácil de administrar y poco tóxico, que determinó una altísima tasa de respuestas y ha cimentado sólidas esperanzas en la terapia traslocacional.

Tal como se supo después, el ATRA actúa como un superagonista del receptor mutado que desbloquea su unión al



► **Figura 2.** Mecanismo de bloqueo de la transcripción por la fusión *PML-RAR- α* de la t(15:17) y su desbloqueo mediante el ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA).

LAM: leucemia aguda mieloblástica.

complejo co-represor y restaura la función normal del receptor RAR- α , permitiendo así la transcripción génica que lleva a la diferenciación y a la entrada en apoptosis (**fig. 2**). El conocimiento cada vez más detallado de las diferentes proteínas que intervienen ha llevado a ensayar otras terapias, como el trióxido de arsénico (ATO), que desbloquea las funciones de la proteína PML, o los inhibidores de deacetilasas de histonas, que también han demostrado ser útiles en esta leucemia, la cual ahora es altamente curable.

El éxito de la terapia traslacional se consolidó más tarde, de forma espectacular, con el desarrollo de los inhibidores de las tirosincinasas, como el imatinib en la LMC (véase capítulo 12).

LEUCEMIAS AGUDAS

Se entienden como tales las proliferaciones clonales malignas de células

hematopoyéticas inmaduras de aspecto blástico, cuya acumulación progresiva conduce a la insuficiencia de la médula ósea y a la infiltración de diversos órganos. Las leucemias agudas son expresión de un profundo trastorno en el equilibrado proceso de la proliferación-diferenciación celular, que ocasiona el bloqueo de los progenitores hematopoyéticos en un determinado estadio madurativo. Estas enfermedades pueden surgir *de novo* o *en la evolución* final de otras hemopatías, como los SMD o las NMP, o tras la exposición a quimioterapia previa.

Las leucemias agudas suponen casi el 10% de todos los cánceres, con una incidencia aproximada de 2-3 casos por cada 100.000 habitantes/año. Es la neoplasia infantil más frecuente (30%), pero la mayoría se diagnostican en la edad adulta. En los niños prevalece la LAL (80% de los casos), con un pico de máxima incidencia entre los 3 y los 5 años de edad.

Por el contrario, las LAM predominan en el adulto, con una incidencia creciente a partir de los 65 años.

CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS: DE LA MORFOLOGÍA A LAS TÉCNICAS GENÉTICAS

Hasta hace poco tiempo la clasificación se basaba en criterios de morfología óptica convencional y tinciones citoquímicas. Por su simplicidad, su uso generalizado y su reconocido valor pronóstico, aún es útil la clasificación de las leucemias agudas propugnada por el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB).

Actualmente, a la morfología se ha añadido el inmunofenotipo, la citogenética y la genética molecular, técnicas que se combinan entre sí para diagnosticar y

definir subgrupos, así como para permitir la detección de enfermedad mínima residual (EMR) (**tabla I**).

El inmunofenotipo se basa en la expresión diferencial de antígenos de estirpe y en la adquisición secuencial de antígenos de diferenciación linfoide o mieloide (CD), lo que ha demostrado cómo las células leucémicas clonales expresan tanto marcadores propios de los diferentes estadios de la diferenciación hematopoyética normal como combinaciones aberrantes de los mismos o marcadores específicamente tumorales. La tipificación inmunológica es particularmente útil en la LAL o para definir las leucemias de linaje mixto. Una vez detectado el fenotipo leucémico específico, sobre todo si resulta discriminativo, con las técnicas de citometría multiparamétrica, se obtienen seguimientos muy sensibles de la presen-

Tabla I. Técnicas para el estudio de las leucemias agudas

Técnica	Morfología	Citogenética	Inmunofenotipo	Biología molecular
Procedimientos	<ul style="list-style-type: none"> • Tinción May-Grunwald-Giemsa • Tinciones citoquímicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Cariotipo • FISH para anomalías específicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de expresión diferencial de antígenos • Dobles y triples marcajes 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR • NGS
Sensibilidad para EMR	1×10^3	$1 \times 10^{3-4}$	$1 \times 10^{4-5}$	1×10^6
Clasificación	FAB	Clasificación citogenética en grupos pronósticos	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación inmunológica de LAL • Refuerzo FAB para LAM 	<ul style="list-style-type: none"> • Subgrupos pronósticos en LA con CN • Clasificación de la OMS (2016)

Sensibilidad para EMR: para detectar una célula leucémica entre 10n células normales.

CN: cariotipo normal; EMR: enfermedad mínima residual; FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-Británico; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; LA: leucemia aguda; LAL: leucemia aguda linfoide; LAM: leucemia aguda mieloide; NGS: secuenciación de última generación; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

cia de células leucémicas residuales (detección de EMR, véase capítulo 33).

En la mayoría de los casos la diferenciación entre la estirpe linfoide o linfoblástica (LAL) y mieloide o mieloblástica (LAM) de ambos tipos de leucemia se puede sospechar por la observación morfológica del aspecto de los blastos en el frotis de sangre periférica, y se confirman por inmunofenotipo y estudios citogenéticos y moleculares (tabla II).

Leucemias agudas linfoblásticas

Clasificación morfológica del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico

Según la clasificación morfológica del FAB podemos distinguir tres subtipos de

LAL, designados como L1, L2 y L3 (tabla III y fig. 3).

Esta clasificación morfológica es poco útil y se ha superado primero por la clasificación inmunológica mediante la citometría de marcadores específicos linfoides y luego por la clasificación genética, como refleja la clasificación OMS 2016.

Clasificación inmunológica

El inmunofenotipo de los blastos leucémicos refleja la estirpe celular de la que provienen y el nivel de su bloqueo madurativo. Basados en estos conceptos y utilizando un panel de varios anticuerpos monoclonales, las leucemias agudas linfoblásticas se clasifican en dos grandes grupos: las de estirpe B (que suponen más del 80% de los casos) y las

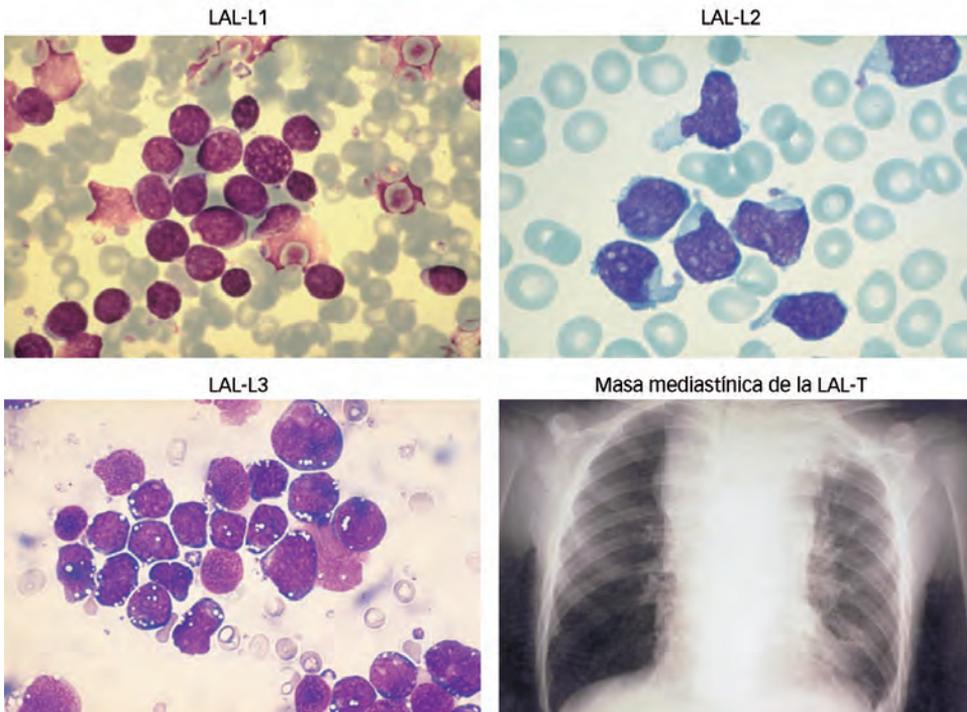
Tabla II. Características diferenciales entre la leucemia aguda linfoblástica y la leucemia aguda mieloblástica

	LAL	LAM
Morfología	Blastos inmaduros	Algún dato de diferenciación mieloide
Bastones de Auer	No	Posibles
Citoquímica		
• Mieloperoxidasa	–	+
• Esterasas inespecíficas	–	+ (LAM-M4 y LAM-M5)
• Ácido peryódico de Schiff	+/(en bola)	+ (fina en LAM-M6)
• Fosfatasa ácida	+/(en Golgi en LAL-T)	+ (en LAM-M6)
Inmunoglobulinas y genes TCR	• LAL-B precursora: genes de inmunoglobulinas reordenados • LAL-T: genes TCR reordenados	No reordenados
Inmunofenotipo	Específico de línea linfoide	Específico de línea mieloide
Cromosomas y genes	Traslocaciones y anomalías genéticas moleculares específicas de LAL	Traslocaciones y anomalías genéticas moleculares específicas de LAM

LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica.

Tabla III. Leucemias agudas linfoblásticas. Clasificación morfológica del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico

Tipo	Tamaño celular	Núcleo	Citoplasma
L1	Homogéneo Células pequeñas	Redondo, regular Sin nucléolo	Escaso Ligera basofilia
L2	Heterogéneo Células grandes	Irregular, con escotaduras Uno o más nucléolos	Abundante Basofilia variable
L3	Homogéneo Células grandes	Redondo u ovalado Nucléolos prominentes	Abundante Intensa basofilia y vacuolas



► **Figura 3.** Clasificación del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico de las leucemias agudas linfoblásticas: L1, L2 y L3.

Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.
 LAL: leucemia aguda linfoblástica.

Tabla IV. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas

- LAL de precursor B¹ (80 %, morfología L1 y L2): expresa CD19, CD22, CD79a (al menos 2):
 - LAL-pro-B (B1)
 - LAL-común CD10+ (B2)
 - LAL-pre-B IgM citoplasma+ (B3)
- LAL-B madura (5 %, morfología L3) (B4): expresa inmunoglobulina de superficie (κ o λ) o cadenas ligeras citoplasmáticas
- LAL de precursor T² (15 %, morfología L2): expresa CD3 (citoplasma o de membrana)
 - LAL-T precoz (CD3 citoplasma, CD7, CD5+/-, CD2+/-)
 - LAL-T cortical (CD3 citoplasma y membrana, CD7, CD1a)
- LAL-T madura (CD3 membrana)

1. La mayoría son TdT+ (excepto LAL-B4) y HLA-DR+. 2. La mayoría son TdT+, HLA-DR-.
LAL: leucemia aguda linfoblástica.

de estirpe T (**tabla IV**). Los subgrupos en cada una de ellas se corresponden con los diferentes estadios de diferenciación de los linfocitos B y T normales.

La clasificación inmunológica tiene valor clínico y pronóstico, y se correlaciona bastante bien con las alteraciones genéticas. La variante más frecuente es la LAL común CD10 (CALLA) positiva, (65 % en niños, 50 % en adultos), seguida de la pro-B en los adultos (25 %) y la pre-B en los niños (25 %). El fenotipo común es favorable en los pacientes pediátricos y más adverso en los adultos, mientras que el pro-B es el peor en los primeros. La de estirpe B madura (tipo Burkitt) es la variedad menos frecuente (< 5 %), son TdT negativas, de morfología L3 y con un marcador cromosómico específico, la traslocación t(8;14), en la que está implicado el oncogén *cMYC*. Su pronóstico es malo, pero ha mejorado desde que se utiliza quimioinmunoterapia combinada intensiva.

Las de estirpe T suelen presentarse en varones adolescentes como una masa mediastínica (correspondiente al timo) (**fig. 3**); los blastos se tiñen de forma característica con la fosfatasa ácida, y su pronóstico es intermedio.

Anomalías citogenéticas y moleculares

Más del 80 % de los pacientes con LAL tienen alteraciones del cariotipo, numéricas o estructurales (**tabla V**). Las hiperdiploidías, cuando superan los 50 cromosomas, se asocian a buen pronóstico, mientras que las de menor número modal tienen un pronóstico intermedio, y las hipodiploidías, desfavorable.

Las alteraciones estructurales son habitualmente traslocaciones que no solo tienen importancia pronóstica sino también patogénica. El mejor ejemplo es la t(9;22), que se identifica hasta en el 25 % de los adultos y en el 5 % de los niños que padecen esta entidad. En ella, el oncogén *ABL* se trasloca al cromosoma 22, dando lugar a un gen híbrido *BCR-ABL*, similar al de la LMC, con la particularidad de que el punto de ruptura en el gen *BCR* puede variar en la LAL y generar una proteína p190 (o p210 como en la LMC, en el 50 % de las LAL-Ph positivo de adultos), ambas con actividad tirosinasa permanente, responsable de la transformación celular. Las LAL-Ph positivo tienen mal pronóstico tanto en niños como en adultos, aunque en los últimos

Tabla V. Anomalías cromosómicas y sus correlaciones en las leucemias agudas linfoblásticas

Alteración cromosómica	Genes implicados	Fenotipo predominante	Clínica y pronóstico
Hiperdiploidía (51-65 cromosomas)	Varios	Línea B	Favorable
Hiperdiploidía (< 51 cromosomas) Triploidía y tetraploidía	Varios	Línea B	Intermedio
t(12;21)(p12,q22)	<i>TEL/RUNX1</i>	Línea B	Favorable
Deleciones: del(6q), del(9p), del(12p)	Varios	Línea B	Intermedio
Hipodiploidía (< 44 cromosomas) Hipodiploidía grave (39-30 cromosomas) Casi haploide (23-38 cromosomas)	Varios		Desfavorable Muy desfavorable Muy desfavorable
t(8;14)(q24;q32)	<i>CMYC-IgH</i>	LAL-B madura	Morfología L3, infiltración extramedular Mal pronóstico
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	Línea B	Leucocitosis Mal pronóstico
Cariotipo normal Ph-like	<i>IKZF1, ABL, JAK2, CSFR1, CRLF2, PDGFB</i>	Línea B	Mal pronóstico
t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	Línea B	Hiperleucocitosis, recién nacidos Muy mal pronóstico
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	LAL-pre B	Leucocitosis, raza negra, infiltración del SNC Mal pronóstico
t(11;14)(p15;q11)	<i>LMO1-TCR</i>	LAL-T	Hiperleucocitosis, enfermedad extramedular

SNC: sistema nervioso central.

años su pronóstico está cambiando gracias a la adición de inhibidores de tirosincinasas a la quimioterapia.

Al igual que en las LAM, aunque se conocen peor, en las LAL también se han detectado numerosas anomalías moleculares, que no son detectables por citogenética convencional. Las mutaciones se pueden agrupar en las mismas categorías ya descritas para las LAM, incluyendo la familia *RAS* y receptores de tipo tirosincinasas, factores de transcripción, reguladores epigenéticos y reguladores del ciclo celular y *TP53*, cuyo significado, patrones, combinaciones y significado pronóstico y terapéutico se está estudiando muy activamente en la LAL de niños y adultos.

Uno de los hallazgos moleculares de los últimos años en la LAL ha sido descubrir que un 10% de los niños, y hasta un 30% de adultos jóvenes, con LAL tienen un perfil molecular genético, denominado *Ph-like*, similar al *BCR-ABL*, pero sin expresión de esta proteína de fusión. En el 80% estos casos tienen delección en genes de transcripción necesarios para la linfopoyesis B, como el *IKZF1* (gen *Ikaros*), y en el 90% actividad tirosincinasa aumentada, con afectación de genes como *ABL1*, *ABL2*, *CSFR1* y *CRLF2*, *JAK2* y *PDGFB*, entre otros.

La OMS 2016 reconoce esta nueva categoría de leucemias agudas *Ph-like* como una entidad provisional hasta que esté mejor definida y estudiada, ya que tiene mal pronóstico y podría tratarse con nuevos inhibidores de tirosincinasas.

Leucemias agudas mieloblásticas

Clasificación del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico

Las LAM son particularmente heterogéneas, tanto en su morfología, como en su presentación clínica, pronóstico y tratamiento.

La clasificación del FAB, que data de 1976, distingue ocho subtipos, según el grado de diferenciación y maduración de las células predominantes hacia granulocitos, monocitos, eritrocitos o megacariocitos (**tabla VI**), siendo necesario tener un 20% o más de blastos en la médula ósea para definirse como leucemia aguda. Las tinciones citoquímicas ayudan a diferenciar los subtipos. La introducción del inmunofenotipo resultó imprescindible para complementar estos datos y ayudar a definir bien cada subtipo.

Las alteraciones citogenéticas y moleculares se pueden imbricar y tienen cierta correlación con esta clasificación que, por sencilla y fácil, sigue teniendo vigencia diagnóstica, clínica y pronóstica.

- *M0. Leucemias agudas mieloblásticas indiferenciadas (fig. 4)*. Su estirpe mieloide es irreconocible por morfología y citoquímica convencional. Se precisa un estudio inmunofenotípico (positividad para CD13, CD14 o CD33) o peroxidasa ultraestructural para diagnosticarlas.
- *M1 y M2. Leucemia aguda mieloblástica algo diferenciada*. Estos dos subtipos representan las LAM pobremente diferenciadas y diferenciadas, respectivamente. En la M1, un 3% son positivas para la tinción de mieloperoxidasa. En la M2, la diferenciación granulocítica es evidente, con promielocitos y formas maduras. También pueden observarse bastones de Auer, que corresponden a gránulos primarios anormales (**fig. 5**). La M2 es la variante FAB más frecuente. El 30% de las LAM-M2 se asocian a la t(8;21), que confiere buen pronóstico (**fig. 6**).
- *M3. Leucemia aguda promielocítica (LAP)*. La mayoría de las células leucémicas son promielocitos anómalos con gran cantidad de gránulos azurófilos gruesos en el citoplasma. Los

Tabla VI. Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico de las leucemias agudas mieloblásticas y su correlación con la citogenética

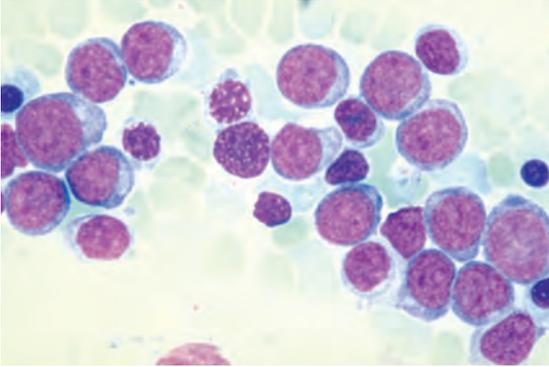
Subtipo FAB	Incidencia	Morfología	Alteraciones citogenéticas asociadas
M0 Indiferenciada	3%	Blastos indiferenciados	inv(3q26) y t(3;3) (1%)
M1 Sin maduración	15-20%	Blastos sin maduración, sin gránulos	
M2 Con maduración	25-30%	Blastos con gránulos Bastones de Auer	t(8;21) (40%) y t(6;9) (1%)
M3 Leucemia aguda promielocítica M3v Variante hipogranular	10-15%	Promielocitos Hipergranulares Bastones de Auer	t(15;17) (98%), t(11;17) (1%) y t(5;17) (1%)
M4 Mielomonocítica M4Eo Con eosinofilia	25%	Blastos con diferenciación mieloide y monocitoide Eosinofilia	11q23 (20%), inv(3q26) y t(3;3) (3%), t(6;9) (1%) inv(16) y t(16;16) (80%)
M5 Monoblástica M5a M5b	10%	Blastos monocitoides Monoblástica Diferenciación monocítica	11q23 (20%) y t(8;16) (2%)
M6 Eritroleucemia	3-5%	> 50% eritroblastos > 30% blastos mieloides	
M7 Megacariocítica	3%	Megacariocitos Mielofibrosis	t(1;22) (5%)

FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-Británico.

bastones de Auer son numerosos y se pueden disponer en estacas (**fig. 7**). En la variante M3 microgranular los gránulos son pequeños, se identifica mediante el inmunofenotipo y la citogenética, y cursa con hiperleucocitosis. Esta leucemia cursa con coagulación intravascular diseminada (CID) asociada, debido a la liberación de material procoagulante de los gránulos. Es patognomónica de esta leucemia la traslocación t(15;17) o sus variantes (**fig. 8**).

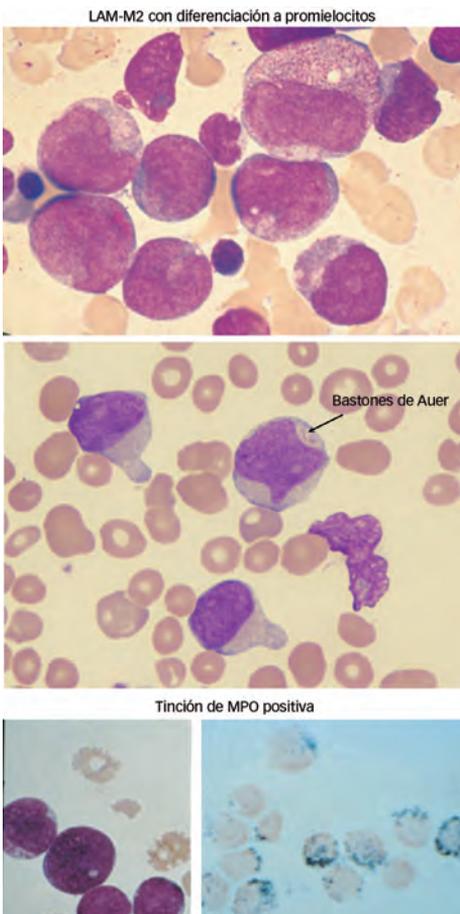
- **M4 y M5. Leucemia aguda monoblástica/monocítica.** En la M4 más

del 20% de los blastos presentan diferenciación granulocítica, y otro 20%, monocítica. La lisozima sérica y la urinaria están elevadas. El subgrupo denominado M4 con eosinofilia (M4Eo), en el que los precursores eosinófilos son muy prominentes y las células presentan anomalías cariotípicas en el cromosoma 16, inv(16) o t(16;16), suele asociarse a una buena respuesta al tratamiento (**fig. 9**). En la M5 el componente monocítico supera el 80% de las células blásticas. Mientras que en el subtipo M5a la mayoría son mono-



► **Figura 4.** Leucemia aguda mieloblástica M0 o M1.

Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.



► **Figura 5.** Leucemia aguda mieloblástica M2 (LAM-M2), bastones de Auer y tinción de mieloperoxidasa (MPO).

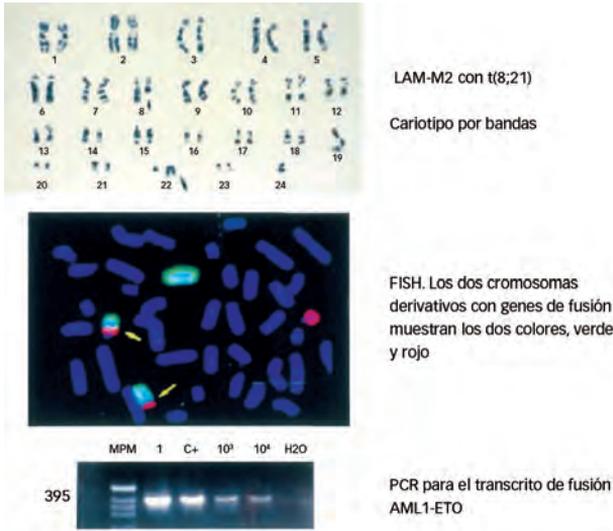
Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

blastos inmaduros, en el M5b existen promonocitos y monocitos. La lisozima suele estar muy elevada. Es frecuente la infiltración extramedular (**fig. 10**).

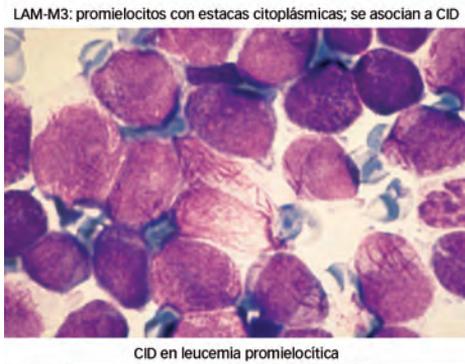
- **M6. Leucemia aguda eritroide.** Es una leucemia infrecuente. Más de la mitad de las células medulares son eritroblastos con gran atipia y diserythropoyesis, fuertemente positivos para la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) (**fig. 11**).
- **M7. Leucemia megacarioblástica.** En esta variante, más del 30% de los blastos son de estirpe megacariocítica. A menudo los pacientes se presentan con pancitopenia, y el aspirado medular es difícil de obtener debido a mielofibrosis. La biopsia ósea muestra, entonces, megacariocitos displásicos y blastos de difícil tipificación morfológica, que se identifican por la reacción de peroxidasa plaquetaria al microscopio electrónico, o por anticuerpos monoclonales contra glicoproteínas plaquetarias (**fig. 12**).

Clasificación inmunológica

La validez de la clasificación FAB se ha reforzado con la aplicación del fenotipo inmunológico, ya que este resulta necesario para definir las variantes FAB

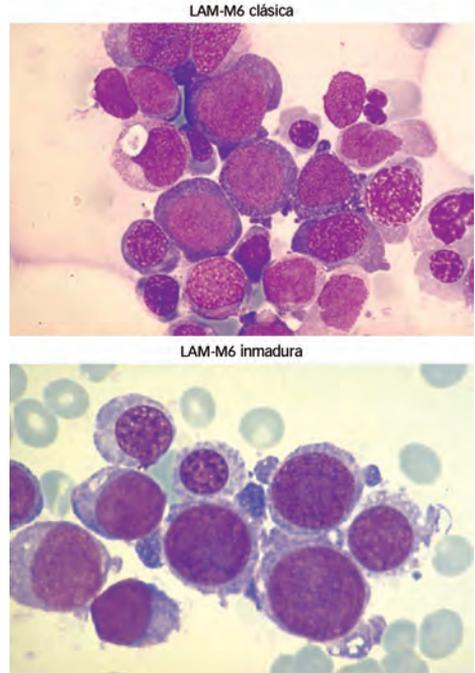
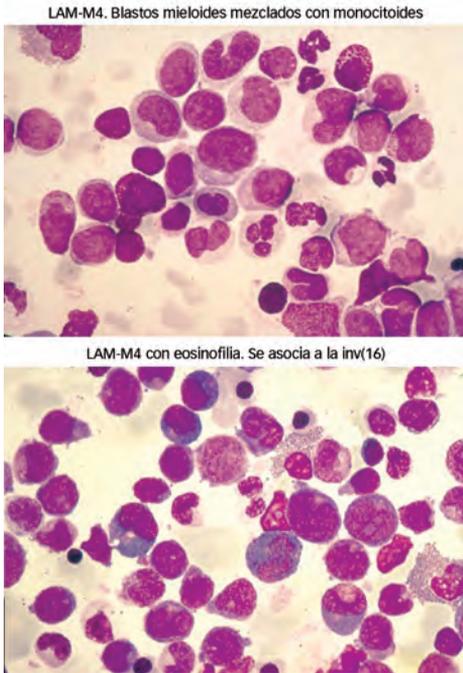


► **Figura 6.** Estudio citogenético de la t(8;21) típica de la leucemia aguda mieloblástica M2 (LAM-M2). Cariotipo, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.



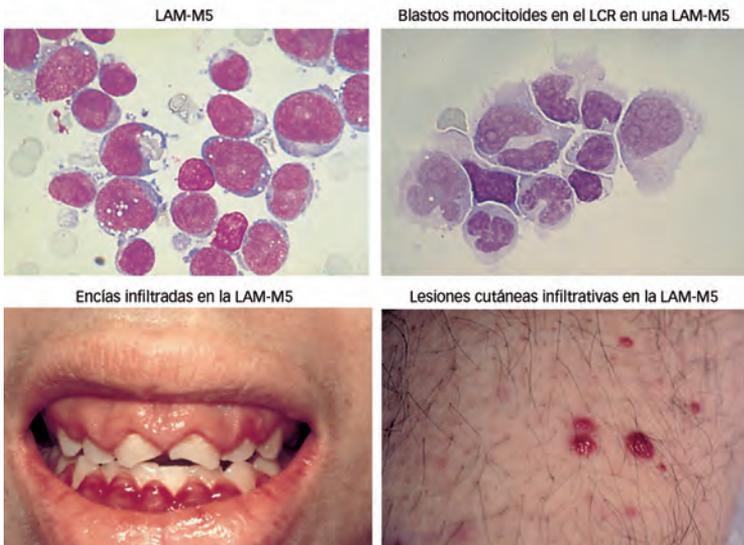
► **Figura 7.** Leucemia aguda mieloblástica M3 (LAM-M3). Promielocitos patológicos con estacas intracitoplásmicas. Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. CID: coagulación intravascular diseminada.

► **Figura 8.** t(15;17). Cariotipo e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Por cortesía de Eva Arranz, Citogenética, Hospital de la Princesa, Madrid.



► **Figura 9.** Leucemia aguda mieloblástica M4 (LAM-M4) y LAM-M4 con eosinofilia. Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

► **Figura 11.** Leucemia aguda mieloblástica M6 (LAM-M6). Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.



► **Figura 10.** Infiltraciones extramedulares de la leucemia aguda mieloblástica M5 (LAM-M5) (monoblástica). Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

más indiferenciadas (M0 y M1) o las de estirpe eritroide (M6) y megacariocítica (M7). Además, la identificación de un fenotipo leucémico específico por técnicas de doble y triple marcaje, es imprescindible para el seguimiento de la EMR tras el inicio de la terapia, ya que los blastos leucémicos mieloides son imposibles de diferenciar de los progenitores inmaduros normales por criterios morfológicos o citoquímicos. La sensibilidad del inmunofenotipo para detectar células leucémicas, cuando es discriminativo, es de hasta 1×10^{-5} .

En la **tabla VII** se resumen los marcadores específicos de cada línea celular, que permiten una caracterización precisa de la mayoría de las LAM.

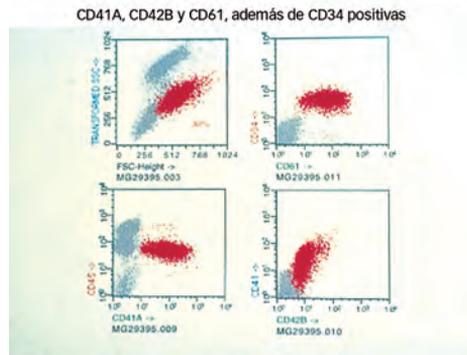
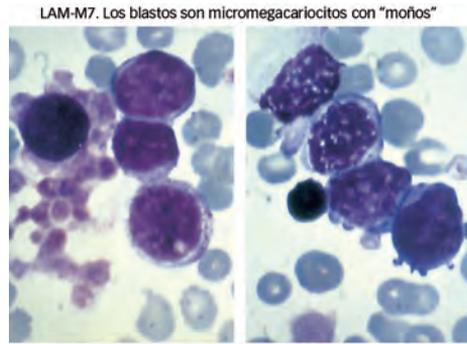
Leucemias de linaje ambiguo

En casos poco frecuentes (5-10%) nos encontramos con leucemias bifenotípicas linfoides y mieloides, bien por expresión simultánea, bien por dos subpoblaciones. En 1995, el European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) propuso un sistema de puntuación para la definición de estas leucemias (**tabla VIII**). Si la suma de la puntuación de marcadores de linajes distintos es superior a 2, se considera bifenotípica.

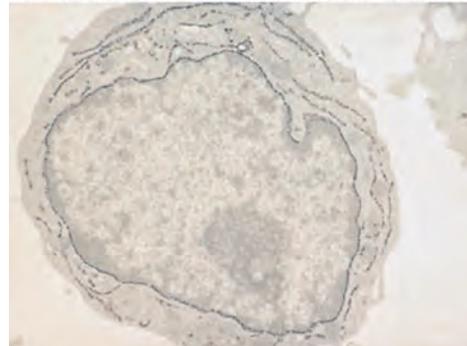
La clasificación de la OMS desde el 2008, y ahora también en el 2016 (véase *más adelante*), reconoce este subgrupo de leucemias agudas como una categoría aparte, denominadas *leucemias agudas de fenotipo mixto* (LAFM), entre las que se incluyen las que tienen la $t(9;22)$ con *BCR-ABL*, que podrían responder a tratamiento con inhibidores de tirosincinasas.

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

A medida que se han ido describiendo las alteraciones genéticas de las leu-



Peroxidasa plaquetar en citerna perinuclear y retículo endoplásmico



► **Figura 12.** Leucemia aguda mieloblástica M7 (LAM-M7).

Fondo de imágenes de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

cemias agudas, se ha demostrado que estas son las que realmente determinan el pronóstico.

A lo largo de los últimos años, grupos cooperativos internacionales como la ELN (European Leukemia Net) han propuesto diversas clasificaciones pronósti-

Tabla VII. Marcadores mieloides

Subtipo FAB	MPO	CD 34	CD13/ CD33	CD 117	CD 15	CD 14	CD 11b	GA	CD41/ CD61	TdT	HLA-DR	CD 36	CD 9
M0	-	++	++	++	+/-	-	-	-	-	+	++	-	-
M1	++	++	++	++	-	-	+/-	-	-	+	++	-	-
M2	++	+	++	++	+	-	+/-	-	-	-	++	-	-
M3	++	-	++	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-	+
M4	++	+	++	+	+	+	++	-	-	+/-	++	++	-
M5	++	+	+	+	+/-	++	++	-	-	+/-	++	++	-
M6	+	+	+/-	++	-	-	+/-	+	-	-	+	++	-
M7	-	+	+/-	++	-	-	-	-	++	-	++	+	+

FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-Británico; GA: glicoforina A; MPO: mieloperoxidasa.

Tabla VIII. Sistema de puntuación del European Group for the Immunological Characterization of Leukemias para las leucemias bifenotípicas

Puntuación	Linfoide B	Linfoide T	Mieloide
2	CD79a CD22 IgM Cit	CD3	Mieloperoxidasa
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD117 CD65
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

Se llama *bifenotípica* si la puntuación, sumando dos linajes separados, es > 2 .

TABLA IX. Riesgo genético de leucemia aguda mieloblástica según la European Leukemia Net

Categoría de riesgo ¹	Anomalía genética
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutación de <i>NPM1</i> sin <i>FLT3-ITD</i> o con <i>FLT3-ITD</i> ^{bajo 2} Mutación bialélica de <i>CEBPA</i>
Intermedio	Mutación de <i>NPM1</i> y <i>FLT3-ITD</i> ^{alto 2} No mutación de <i>NPM1</i> ni <i>FLT3-ITD</i> (sin otras alteraciones genéticas de riesgo) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ³ Otras alteraciones genéticas sin riesgo definido
Adverso	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> reordenado t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> -5 o del(5q); -7; -17/anormal(17p) Cariotipo complejo ⁴ , cariotipo monosómico ⁵ No mutación de <i>NPM1</i> , sí de <i>FLT3-ITD</i> ^{alto 2} Mutación de <i>RUNX1</i> ⁶ Mutación de <i>ASXL1</i> ⁶ Mutación de <i>TP53</i> ⁷

1. El impacto pronóstico de los marcadores es dependiente de tratamiento y puede cambiar con nuevas terapias. 2. Bajo, bajo rango alélico (< 0,5); Alto, alto rango alélico (≥ 0,5); el rango alélico de *FLT3-ITD* (usando análisis de fragmentos de ADN) se determina como el área bajo la curva (ABC) "*FLT3-ITD*" dividido por ABC "*FLT3-wild type*"; si el rango alélico de mutación de *FLT3-ITD* es bajo, los pacientes con LAM y *NPM1* mutado pueden no tener mal pronóstico. 3. La presencia de la t(9;11) se impone a otras mutaciones raras de riesgo adverso. 4. Cariotipo complejo se define como tres o más alteraciones cromosómicas no relacionadas, en ausencia de ninguna de las alteraciones cromosómicas recurrentes de la OMS; p. ej. t(8;21), inv(16) o t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) o t(3;3); LAM con *BCR-ABL1*. 5. Cariotipo monosómico se define como la presencia de una monosomía (excluyendo la pérdida aislada del CrX o Y) en asociación con otra monosomía o anomalía cromosómica estructural (excluyendo las CBF). 6. Estos marcadores no definen alto riesgo si se asocian a alteraciones favorables. 7. Las mutaciones de *TP53* se asocian con LAM con cariotipo complejo y cariotipo monosómico.

cas tratando de unir los rasgos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos.

Las alteraciones genéticas se han estudiado más extensamente en la LAM, donde ya claramente se han impuesto como las más significativas, como propone la ELN en el 2016 (tabla IX).

Están asociadas a buen pronóstico las leucemias con traslocaciones balanceadas que afectan a los CBF, como la t(8;21), casi

siempre FAB M2, la inv(16), FAB M4Eo, y la t(15;17), típica de la LAP, o FAB M3, cuyo modelo patogénico y su especial tratamiento se describen más adelante.

El 50% de las LAM con cariotipo normal se han considerado de pronóstico intermedio en las clasificaciones anteriores a la era molecular. Sin embargo, como ya se ha mencionado, son muy heterogéneas y todas presentan mutaciones subcitoge-

néticas, con valor patogénico y pronóstico. En el momento actual, en todas las LAM, especialmente las de cariotipo normal, se debe realizar de rutina al menos el estudio de mutaciones de *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3* (ITD y TDK), *MLL* y *RUNX1*. En las LAM secundarias o relacionadas con terapia previa deben incluirse también genes como *ASXL1*, *TET*, *IDH1/2* y, desde luego, *TP53*.

La mutación bialélica de *CEBPA* está asociada a buen pronóstico, pero es poco frecuente. Las mutaciones de *NPM1*, que se presentan en el 30% de las LAM, aunque en principio se consideraron favorables, se asocian a otras mutaciones en patrones con significado pronóstico muy diverso.

Las mutaciones de *FLT3* suelen ser adversas, pero su significado pronóstico depende del tipo del rango alélico (ITD es la más adversa) y que se asocie o no a mutaciones favorables como *NPM1* (tabla IX).

En las LAM secundarias o t(LAM) son frecuentes las mutaciones de genes de metilación (*IDH1/2*, *ASXL1*, *TET*). Estas leucemias de por sí son de pronóstico desfavorable y suelen darse en personas mayores y/o deterioradas por la neoplasia previa. El significado pronóstico de las mutaciones en este contexto es difícil de deslindar, porque, además, estas mutaciones se asocian secuencialmente en patrones complejos, que son objeto de intenso estudio por su posible valor terapéutico.

En cualquier leucemia aguda, como en otras neoplasias, la presencia de mutaciones de *TP53* es de muy mal pronóstico y se asocia a evolución clonal o recidivas refractarias.

Son de muy mal pronóstico las LAM que presenten un *cariotipo complejo*, definido como la presencia de tres o más anomalías cromosómicas, que no incluyan ninguna de las traslocaciones de pronóstico favorable.

Todo lo que suponga pérdida de material cromosómico también suele ser de

mal pronóstico. Es frecuente la pérdida del brazo largo 7q- o de un cromosoma 7 entero, -7, así como 5q- o -5, 20q- o deleciones del 9. Esas alteraciones son características de las leucemias secundarias a tratamientos citotóxicos o a hemopatías previas, suelen ser eventos secundarios en la evolución genética y se asocian a un pronóstico adverso.

Varios trabajos han destacado el pésimo pronóstico de lo que se define como *cariotipo monosómico*, que consiste en la presencia de dos monosomías o de una monosomía y otra alteración.

Un caso especial es el 5q-, que cuando se presenta como única anomalía con un cuadro clínico de SMD con trombocitosis no es de tan mal pronóstico, pero sí lo es cuando aparece en una leucemia aguda, donde casi nunca va sola.

Todas estas clasificaciones están dirigidas a la práctica clínica, contando con técnicas moleculares, como las PCR dirigidas, que ya están disponibles. Sin embargo, las técnicas de genoma completo desvelan una alta complejidad, con una media de diez mutaciones por caso, que se adquieren secuencialmente y cooperan entre sí para acabar produciendo la expansión ventajosa de un clon, con varios subclones, y, además, cambian con la terapia y las recaídas.

Las técnicas de genoma completo se están abaratando y llegarán en breve a la práctica médica. Los grandes grupos europeos y norteamericanos están analizando miles de pacientes de forma retrospectiva para tratar de desvelar patrones de asociación mutacional de utilidad clínica, pronóstica y terapéutica. En una reciente publicación con un gran número de pacientes, se proponen 11 subgrupos genéticos de LAM. Se incluyen las ocho categorías ya reconocidas por la OMS: t(8;21), inv(16), t(15;17), fusiones de *MLL*, inv(3), t(6;9), *NPM1* y *CEBPA* bialélico. Se propone una categoría provisional para muta-

ciones de *IDH1/2*, otra para mutaciones del *spliceosoma* o modificadores de la cromatina, y otra, de pronóstico muy adverso, para mutaciones de *TP53* o aneuploidía. Finalmente, seguiría habiendo un grupo amplio de pacientes sin mutaciones detectables o no fácilmente encuadrables en ninguno de estos grupos.

En la **tabla X** se presenta la propuesta de clasificación genómica más reciente del Cancer Genome Project.

Clasificaciones integradas. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud

En un esfuerzo por integrar la información procedente de esta multitud de abordajes y categorizar su relevancia diagnóstica, clínica, pronóstica y terapéutica, se han generado clasificaciones propuestas por la OMS; la última se expone simplificada en la **tabla XI**.

CUADRO CLÍNICO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

Los diferentes tipos de leucemias agudas tienen muchos signos clínicos en común, derivados de dos hechos fisiopatológicos que ocurren a la vez: la insuficiencia medular y la infiltración de órganos (**tabla XII**).

En la mayoría de los casos los síntomas iniciales se presentan de forma aguda en personas previamente sanas y se asocian a un grave deterioro del estado general. En el 25% de las LAM puede darse una fase preleucémica de larga duración, especialmente en los pacientes de mayor edad o en los que desarrollan la leucemia después de recibir un tratamiento citotóxico.

Insuficiencia de la médula ósea

La acumulación progresiva de células leucémicas y la producción por las mis-

mas de factores inhibidores de la hematopoyesis provocan una disminución de los precursores normales de las series eritroide, granulocítica y megacariocítica. Todo ello se traduce en el descenso de las cifras periféricas de hematíes, granulocitos y plaquetas con la aparición de síndrome anémico, susceptibilidad a infecciones y diátesis hemorrágica.

La susceptibilidad para contraer infecciones es especialmente frecuente y grave cuando la cifra de granulocitos es inferior a $0,5 \times 10^9/l$. En el desarrollo de la infección intervienen también las alteraciones del sistema inmunológico y la destrucción de las barreras cutaneomucosas a consecuencia de la quimioterapia o el uso de catéteres.

Entre las localizaciones más comunes de las infecciones en el momento del diagnóstico se encuentran la piel, la faringe, las vías urinarias y los tejidos perirrectales, pero a medida que se prolonga la neutropenia aparecen infecciones más graves (neumonías, ileotiflitis, bacteriemias). En muchas ocasiones la fiebre es el único signo de infección, debido a la falta de focalización clínica que conlleva la ausencia de leucocitos. Las más frecuentes son las infecciones bacterianas, sobre todo bacteriemias, pero también hay que descartar y cubrir empíricamente posibles infecciones por hongos (*Candida*, *Aspergillus*), virus (herpes simple y zóster) y otros agentes.

Las hemorragias en el paciente con leucemia aguda son fundamentalmente debidas a la trombopenia. Es habitual la existencia de hematomas espontáneos, púrpura petequial, gingivorragias o epistaxis, y más raramente se desarrollan hemorragias digestivas y en el sistema nervioso central. La CID se asocia sistemáticamente a la leucemia promielocítica (**fig. 7**), y puede provocar hemorragias cerebrales fulminantes; también se asocia con frecuencia a las variantes monocitarias.

Tabla X. Propuesta de clasificación genómica de las leucemias agudas mieloblásticas, por orden de frecuencia de presentación en 1.540 pacientes (Papaemmanuil, 2016)

Subgrupo genómico	Frecuencia	Genes mutados
LAM con mutación de <i>NPM1</i>	27 %	<i>NPM1, DNMT3A, FLT3, TET2, NRAS, PTPN11</i>
LAM con mutaciones de cromatina, <i>spliceosoma</i> o ambos	18 %	<i>RUNX1, MLLPTD, SRSF2 DNMT3A, ASXL1, STAG2, NRAS, TET2, FLT3-ITD</i>
LAM con mutaciones de <i>TP53</i> , aneuploidía o ambos	13 %	Cariotipo complejo, -5/5q, -7/7q, <i>TP53</i> , -17/17p, -12/12p, +8/8q
LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	5 %	inv(16), <i>NRAS</i> , +8/8q, +22, <i>KIT, FLT3-TKD</i>
LAM con mutaciones bialélicas de <i>CEPBA</i>	4 %	<i>CEBPA</i> bialélico, <i>NRAS, WT1, GATA2</i>
LAM con t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i>	4 %	t(15;17), <i>FLT3-ITD, WT1</i>
LAM con t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	4 %	t(8;21), <i>KIT, -Y, -9q</i>
LAM con <i>MLL</i> genes de fusión; t(x;11)(x;q23)	3 %	t(x;11q23), <i>NRAS</i>
LAM con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i>	1 %	inv(3), -7, <i>KRAS, NRAS, PTPN11, ETV6, PHF6, SF3B1</i>
LAM con mutaciones <i>IDH2R172</i> sin otras lesiones definitorias	1 %	<i>IDH2R172, DNMT3A, +8/8q</i>
LAM con t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>	1 %	t(6;9), <i>FLT3-ITD, KRAS</i>
LAM con mutaciones conductoras no encuadrables en las categorías anteriores	11 %	<i>FLT3-ITD, DNMT3A</i>
LAM sin mutaciones conductoras	4 %	
LAM con criterios de más de dos grupos	4 %	

LAM: leucemia aguda mieloblástica.

Tabla XI. Clasificación de las leucemias agudas de la Organización Mundial de la salud (2016)

Neoplasias mieloides con predisposición congénita

- Neoplasias mieloides sin síndrome orgánico asociado, *CEBPA*, *DDX41*
- Neoplasias mieloides con alteraciones plaquetarias, *RUNx1*, *ANKRD26*, *ETV6*
- Neoplasias mieloides con síndrome orgánico asociado, *GATA2*, síndromes de fallo medular congénito, telomeropatías, síndromes de Noonan y Down

LAM y neoplasias relacionadas

LAM con alteraciones genéticas recurrentes

- LAM con t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX-RUNX1T1*
- LAM con inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q22); *CBFB-MYH11*
- LAP con *PML-RARA*¹
- LAM con t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*²
- LAM con t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- LAM con inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2*, *MECOM*
- Leucemia aguda megacarioblástica con t(1;22)(p13.3;q13.3), *RBM15-MKL1*
- Entidad provisional: LAM con *BCR-ABL1*
- LAM con mutaciones de *NPM1*³
- LAM con mutaciones bialélicas de *CEBPA*³
- Entidad provisional: LAM con mutaciones de *RUNX1*

LAM con cambios relacionados con mielodisplasia⁴

Neoplasia mieloides relacionada con terapia previa⁵

LAM, otras categorías

- LAM indiferenciada
- LAM con diferenciación mínima
- LAM con maduración
- Leucemia aguda mielomonocítica
- Leucemia aguda monoblástica/monocítica
- Leucemia aguda eritroide pura⁶
- Leucemia aguda megacarioblástica
- Leucemia aguda basofílica
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloides

Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

- Mielopoyesis anormal transitoria
- Leucemia mieloides asociada con síndrome de Down

Neoplasia blástica plasmacitoide de células dendríticas

Leucemias agudas de linaje ambiguo

- Leucemia aguda indiferenciada
- Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*⁷
- Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado
- Leucemia aguda de fenotipo mixto B/mieloides, otras categorías
- Leucemia aguda de fenotipo mixto T/mieloides, otras categorías

Tabla XI. Clasificación de las leucemias agudas de la Organización Mundial de la salud (2016)

Leucemia/linfoma linfoblástico B

Leucemia/linfoma linfoblástico B, NOS

Leucemia/linfoma linfoblástico B, con alteraciones genéticas recurrentes

- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con hiperdiploidía
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con hipodiploidía
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
- Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, *BCR-ABL1-like*
- Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con *iAMP21*

Leucemia/linfoma linfoblástico T

- Entidad provisional: leucemia/linfoma T linfoblástico precursores tempranos T

Entidad provisional: leucemia/linfoma de células NK

1. Otras traslocaciones recurrentes que afecten a *RARA* serían LAM con t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*; LAM con t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*; LAM con t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; o LAM con *STAT5B-RARA* (con cromosoma 17 normal). 2. Otras traslocaciones que afecten a *KMT2A (MLL)* serían LAM con t(6;11)(q27;q23.3); *MLLT4-KMT2A*; LAM con t(11;19)(q23.3;p13.3); *KMT2A-MLLT1*; LAM con t(11;19)(q23.3;p13.1); *KMT2A-ELL*; LAM con t(10;11)(p12;q23.3); *MLLT10-KMT2A*. 3. El diagnóstico de esta categoría es independiente de la presencia o ausencia de displasia multilineal. 4. $\geq 20\%$ de blastos en sangre o médula Y cualquiera de los siguientes: historia previa de SMD, o NMP con SMD (NMP/SMD), anomalía citogenética de SMD, displasia multilineal Y AUSENCIA de terapia citotóxica previa y de cualquiera de las anomalías citogenéticas recurrentes ya mencionadas en el apartado previo. En cambio, es diagnóstico de LAM con cambios relacionados con mielodisplasia cualquiera de las siguientes anomalías: a) cariotipo complejo tal como está definido en la **tabla IX**; b) anomalías numéricas o deleciones tales como: -7 o del(7q); -5 o del(5q); i(17q) o t(17p); -13 o del(13q); del(11q); del(12p) o t(12p); idic(X)(q13); c) anomalías balanceadas tales como t(11;16)(q23.3;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.2); t(2;11)(p21;q23.3); t(5;12)(q32;p13.2); t(5;7)(q32;q11.2); t(5;17)(q32;p13.2); t(5;10)(q32;q21.2); t(3;5)(q25.3;q35.1). 5. Los casos se deben clasificar con la anomalía genética que tengan. 6. Se define como $\geq 20\%$ de blastos como todas las LAM, con $\geq 80\%$ de eritroblastos inmaduros y $\geq 30\%$ de proeritroblastos de la celularidad completa medular. 7. La leucemia *BCR-ABL1* positiva puede presentarse con fenotipo mixto. El tratamiento debe incluir un inhibidor de tirosinasa.

LAM: leucemia aguda mieloide o mieloblástica. LAP: leucemia aguda promielocítica; NK: *natural killer*; NOS: no especificado; NPM: neoplasia mieloproliferativa; SMD: síndrome mielodisplásico.

Infiltración de órganos

La infiltración medular masiva por las células leucémicas puede ocasionar dolor óseo, especialmente en los niños, en los que, unido al síndrome febril, puede simular una fiebre reumática. La pre-

sencia de adenopatías es más frecuente en la LAL (60%) que en la LAM (20%), siendo característica la presentación en forma de masa mediastínica en las LAL de células T (**fig. 3**). Hay hepatomegalia y esplenomegalia moderadas en la mayoría de los pacientes con LAL (80%) y

Tabla XII. Características clínicas de la leucemia aguda

Insuficiencia medular

- Anemia: debilidad, cansancio, palidez
- Granulocitopenia: tendencia a infecciones
- Trombocitopenia: diátesis hemorrágica

Infiltración de órganos

- Linfadenopatías, especialmente en LAL
- Esplenomegalia y hepatomegalia moderadas (LAL > LAM)
- Hipertrofia gingival, úlceras orales y anorrectales (LAL, M4-M5)
- Infiltración neuromeningea (LAL, M4-M5)
- Dolor óseo, inflamación testicular, masa mediastínica por infiltración

Otras manifestaciones

- Coagulación intravascular diseminada (M3, M4, M5)
- Trastornos metabólicos
- Síndrome de leucostasis

LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica.

en una minoría de los que padecen LAM (30%), sobre todo en los subtipos monocitarios. La hipertrofia gingival (**fig. 10**), con úlceras orales, y la infiltración de la piel (**fig. 10**), con úlceras dérmicas y anorrectales, son típicas de las LAM con componente monocítico.

La infiltración del sistema nervioso central se produce con frecuencia en las LAL y también en los subtipos monocitarios (**fig. 10**). Las células neoplásicas invaden el espacio subaracnoideo, lo que puede ser asintomático en la mayoría de los casos u originar un síndrome meníngeo con cefaleas, náuseas, vómitos y papiledema. Más raramente pueden infiltrar el parénquima cerebral ocasionando déficits neurológicos variados.

Las células leucémicas pueden infiltrar otros tejidos, como el pulmón, los ojos, la nasofaringe, el hueso o los riñones, a veces en forma de masas que se denominan *sarcomas mieloides* o *sarcomas granulocíticos*, que son típicos de la LAM-M2 con t(8;21). A veces preceden a la leucemia, pero en la clasificación de

la OMS se definen como una categoría clínica igual que una leucemia. En las LAL puede aparecer infiltración testicular, particularmente en las recidivas.

Otras manifestaciones

Los pacientes con leucemia aguda pueden presentar síntomas generales como astenia, debilidad o pérdida de peso.

Cuando la cifra de blastos circulantes es muy alta, superior a $100 \times 10^9/l$, puede producirse el denominado *síndrome de leucostasis*, originado por la obstrucción e invasión de los vasos de la microcirculación por microagregados de células leucémicas, sobre todo en el sistema nervioso central y en los pulmones. La clínica es polimorfa, y puede instaurarse en forma de estupor y coma, asociarse a hemorragia intracraneal y otras alteraciones neurológicas y/o insuficiencia respiratoria y hemorragia pulmonar. El síndrome de leucostasis requiere un tratamiento inmediato para bajar la cifra de leucocitos, preferiblemente con una máquina de citaféresis.

DATOS DE LABORATORIO

Hemograma

Se observa anemia normocítica y normocrómica arregenerativa.

El número de leucocitos es muy variable: alto, normal o bajo, dependiendo del grado de expresión leucémica en la sangre periférica. En un pequeño porcentaje de pacientes (< 10%) no se detectan blastos en el frotis sanguíneo (formas aleucémicas), pero lo habitual es que la mayor parte de los leucocitos sean formas blásticas inmaduras, con algunos segmentados neutrófilos residuales (“*hiatus leucémico*”). La neutropenia es constante y suele ser intensa (< $0,5 \times 10^9/l$).

La trombopenia habitualmente es muy grave (< $20 \times 10^9/l$), sobre todo en la LAM. También pueden encontrarse anomalías morfológicas en las plaquetas, especialmente en la leucemia aguda megacarioblástica.

Estudio de coagulación

Como consecuencia de la fragilidad de algunos subtipos de células leucémicas, sobre todo en la LAP y en las monoblásticas, se produce lisis celular intravascular y liberación de material procoagulante, que puede desencadenar un cuadro de CID (**fig. 7**), con consumo de factores de la coagulación (fibrinógeno, factor V, factor VIII), alargamiento de los tiempos de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF y dímero D) y agravamiento de la trombocitopenia.

Parámetros bioquímicos

La lisis de las células leucémicas, que puede ser masiva tras la terapia de inducción, determina un incremento en la

producción de ácido úrico y alteraciones electrolíticas, por lo que con frecuencia se encuentra hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, a veces sintomáticas, y se puede producir un síndrome de lisis tumoral. En las leucemias agudas con componente monocítico está elevada la lisozima sérica, cuya excreción por el riñón provoca daño tubular renal, que cursa con hipopotasemia. La lactato-deshidrogenasa (LDH) suele estar elevada.

Médula ósea

Aunque el estudio de la sangre periférica proporciona datos importantes y a veces suficientes para el diagnóstico y la clasificación, es fundamental para ambos realizar un estudio de la médula ósea.

La médula ósea suele ser hiper celular y muestra una infiltración masiva por elementos blásticos monomorfos, acompañada de una marcada disminución de los precursores hematopoyéticos normales. Según la OMS, la presencia de un 20% o más de blastos se admite como criterio diagnóstico de leucemia aguda, umbral que es importante para hacer el diagnóstico diferencial con los SMD.

En casos aislados, la médula ósea puede ser hipocelular, aunque la mayoría de las células presentes serán leucémicas. También puede ocurrir que el aspirado medular sea muy dificultoso, por la existencia de mielofibrosis asociada (en la megacarioblástica) o por empaquetamiento, y en esos casos es imprescindible la realización de una biopsia de médula ósea.

Punción lumbar

Al ser el sistema nervioso central un santuario para la infiltración leucémica, que a veces resulta silente, en todas las leucemias agudas debe realizarse una punción lumbar en el momento del diagnóstico. Previamente se debe descartar la

presencia de hipertensión intracraneal y corregir los defectos de la hemostasia, si es preciso. En el líquido cefalorraquídeo se realizarán los estudios convencionales (glucosa, proteínas, citología y cultivos), y la determinación de la morfología y el inmunofenotipo, que identificarán inequívocamente la presencia de blastos.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque debe sospecharse cuando existan manifestaciones clínicas sugerentes de insuficiencia medular, para establecer el diagnóstico de leucemia aguda es necesario que en la sangre periférica o en el aspirado medular se encuentre un 20% o más de blastos, o infiltración por blastos mieloides de tejidos extramedulares.

En la clasificación de la OMS, una excepción a este 20% son las leucemias mieloides con alteraciones citogenéticas recurrentes como la t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17), que se consideran LAM independientemente del porcentaje de blastos.

En términos generales, el diagnóstico es sencillo y se realiza mediante el estudio morfológico de extensiones de sangre periférica o de médula ósea teñidas con las técnicas habituales.

Sin embargo, para la caracterización específica y establecer el pronóstico genético es imprescindible el estudio por citometría de flujo de la médula ósea, el cariotipo y la FISH dirigida a las alteraciones citogenéticas habituales. El estudio genético está evolucionando muy rápidamente, pero por ahora debe incluir al menos un estudio dirigido a las mutaciones más frecuentes, ya mencionadas.

El diagnóstico diferencial de las leucemias agudas incluye:

- *Reacciones leucemoides.* En distintas infecciones o estados inflamato-

rios agudos puede producirse una leucocitosis intensa con gran desviación izquierda y aparición de formas inmaduras en la sangre periférica. No suele haber muchos blastos en sangre, no existe "hiatus leucémico" y no suele acompañarse de anemia y trombopenia graves. En caso de duda, el aspirado medular dará el diagnóstico diferencial.

- *Infiltración de la médula ósea por metástasis de otras neoplasias.* Las metástasis medulares de tumores sólidos o linfoma pueden confundirse con infiltración leucémica, que se distingue fácilmente mediante citotquímica o inmunofenotipo.
- *Aplasia medular.* Cursa con pancitopenia, pero no hay blastos y la médula ósea está vacía. Se debe realizar biopsia en estos casos.
- *Síndromes mielodisplásicos.* Son procesos preleucémicos que pueden progresar a leucemia aguda, pero, por definición, el porcentaje de blastos medulares en los SMD es inferior al 20%.

FACTORES PRONÓSTICOS

Las leucemias agudas son uniformemente mortales sin tratamiento. La supervivencia se cifra en semanas, aunque en algunos casos que mantienen cierta diferenciación, como las LAM que proceden de SMD previos, un buen tratamiento de soporte puede prolongar la vida varios meses.

La terapia curativa actual está basada en la quimioterapia combinada intensiva y en el trasplante de médula ósea, que han permitido supervivencias prolongadas y curaciones en hasta el 60% de los pacientes jóvenes (véase capítulo 24).

Como ya hemos visto, las leucemias agudas son sumamente heterogéneas y, por tanto, no pueden ser todas tratadas

Tabla XIII. Factores pronósticos adversos en las leucemias agudas

	LAL	LAM
Clínicos		
Edad	< 1 o > 10 años en niños	> 65 años
Estado general	Malo	Malo
Tipo evolutivo	CB de LMC	Secundaria a SMD, NMP, terapia
Afectación	SNC, testículo	SNC, piel
Leucocitosis	> 50 × 10 ⁹ /l	> 100 × 10 ⁹ /l
Subtipo FAB	L2 y L3	M0, M4-5, M6-7
Inmunofenotipo	Pro-B en niños B madura	Mismos previos LA bifenotípica
Biología		
Citogenética	t(9;22), t(8;14), t(4;11), t(11;14), t(1:19) e hipodiploidía	Cariotipo complejo, cariotipo monosómico, alteración de 11q, t(6;9), t(3;3) o inv(3)
Alteraciones moleculares	<i>MLL</i> mutado, genotipo <i>Ph-like</i> , deleción de <i>Ikaros</i> , mutaciones de <i>NOTCH1</i>	<i>FLT3-ITD</i> , <i>MLL</i> reordenado, <i>ASXL1</i> o <i>p53</i> mutado, mutaciones de las cohesinas
Respuesta al tratamiento	Lento	Lento
Enfermedad mínima residual	Persistente tras I+C	Persistente tras I+C

CB: crisis blástica; FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-Británico; I+C: inducción y consolidación; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LMC: leucemia mieloide crónica; NMP: neoplasia mieloproliferativa; SMD: síndrome mielodisplásico; SNC: sistema nervioso central.

igual. Además, se presentan en pacientes de todas las edades, con tolerancia dispar al tratamiento. Por ello, es fundamental un *tratamiento estratificado por riesgo* tanto de la enfermedad como del paciente.

Los factores pronósticos de mayor relevancia se exponen en la **tabla XIII** e incluyen:

- Características del paciente: edad, estado general, comorbilidades.
- Clínica de presentación de la leucemia: leucemias *de novo* frente a leucemias secundarias o relacionadas con terapia previa, cifra de leucocitos en el momento del diagnóstico e infiltración extramedular.
- Características biológicas de la leucemia: morfología, inmunofenotipo y, sobre todo, datos genéticos.
- Respuesta al tratamiento de inducción y consolidación.

La edad y el estado general son condiciones del receptor que determinan definitivamente la posibilidad de recibir tratamientos intensivos y, por tanto, la curabilidad de la enfermedad. La evolución a leucemia aguda de cualquier hemopatía previa o tras haber recibido tratamientos citostáticos presupone anomalías cromosómicas desfavorables y muy mala respuesta a la terapia. La mayor masa leucémica que indica la hiperleucocitosis o la infiltración extramedular (frecuente en algunas LAL y en las LAM monocitárias) también indica la necesidad de terapia más intensiva o específica del sistema nervioso central (santuario). Las leucemias más indiferenciadas o bifenotípicas también suponen en general peor pronóstico.

Ya se ha comentado el gran valor pronóstico que tienen las anomalías citogenéticas y moleculares.

Además de estos factores iniciales, es crucial apreciar y evaluar en cada caso el impacto del tratamiento.

Muchos subtipos considerados desfavorables hace unos años mejoraron sustancialmente su supervivencia cuando se trataron con protocolos más intensivos o específicos. Este es el caso de la LAL-T infantil o de la LAL-L3 madura con t(8;14), que con protocolos adecuados tienen supervivencias que se aproximan a la de la LAL de riesgo estándar. Igualmente, la LAP tenía una supervivencia previa del 60% al 65%, con una mortalidad precoz muy importante complicada por la CID en la era pre-ATRA, y actualmente es curable en más del 95% de los casos.

Además, el refinamiento de las técnicas de inmunofenotipo y cuantificación de anomalías genéticas he permitido el seguimiento de la EMR, que se define como la población leucémica residual que persiste tras la inducción y consolidación iniciales. Generalmente se realiza en médula ósea. La técnica más exten-

didada en la práctica médica habitual es la citometría de flujo multiparamétrica de varios colores, que permite identificar poblaciones de células leucémicas menores de 1×10^{-5} . Se han definido para cada tipo de leucemia umbrales numéricos de persistencia tumoral que suponen un claro riesgo de recidiva si no se reducen, y permiten así intensificar la terapia subsiguiente. Lo mismo se puede hacer con PCR cuantitativa de algunas mutaciones (véase capítulo 33).

La definición de estos umbrales permite indicar o desestimar un trasplante alogénico de médula ósea según la respuesta a la terapia inicial en cada caso, de forma que casos favorables en los que persista EMR deben trasplantarse, y casos adversos con buena respuesta a la inducción y consolidación pueden no necesitarlo.

La importancia de la evaluación de la EMR es también crucial para la evaluación de la respuesta a los nuevos fármacos en investigación.

TRATAMIENTO

Bases terapéuticas y criterios de respuesta

La quimioterapia intensiva es la base fundamental del tratamiento actual de la mayor parte de las leucemias agudas.

En el momento del diagnóstico, en fase visible, una leucemia aguda tiene una carga tumoral de más de 1 billón de células neoplásicas. La terapia debe ser capaz de eliminar no solo la leucemia visible (remisión completa) sino también el clon leucémico al completo, lo que incluye las células madre leucémicas, que en la mayor parte de los casos se reproducen y conducen de nuevo a una situación de leucemia visible (recidiva).

Por tanto, el tratamiento quimioterápico tiene dos objetivos bien definidos:

- Alcanzar la remisión completa (RC).
- Eliminar la EMR para evitar la recidiva leucémica.

desciende progresivamente con cada nueva tanda de quimioterapia.

Para lograrlo, el tratamiento se divide en dos fases principales (**fig. 13**) que se resumen a continuación.

Tratamiento de inducción

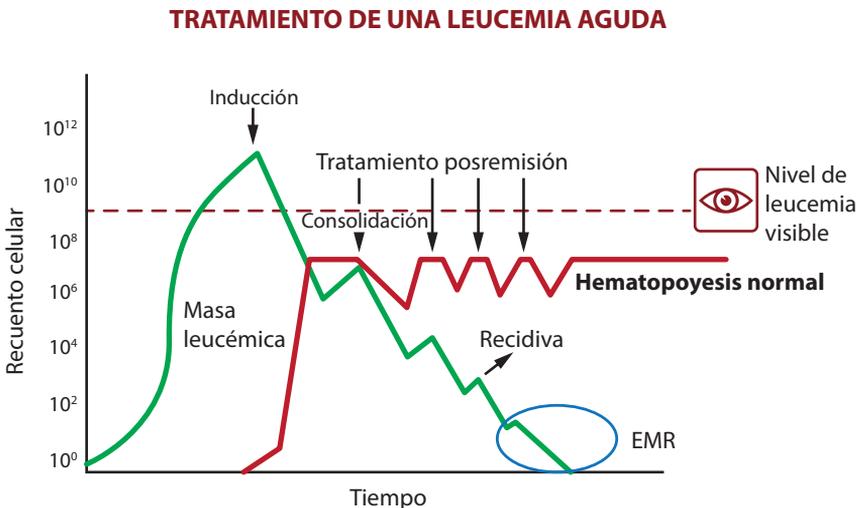
Es la quimioterapia inicial necesaria para lograr la RC o ausencia de leucemia visible por examen citomorfológico y recuperación de valores hemoperiféricos normales. En concreto, la RC se define como:

- Ausencia de blastos en sangre y en la médula ósea ($< 5\%$) con presencia de hematopoyesis normal, con precursores de las tres series.
- Recuperación de los recuentos en sangre, con más de $1,5 \times 10^9/l$ y más de $100 \times 10^9/l$.
- La remisión no implica curación, ya que puede quedar mucha masa tumoral aún tras alcanzar la RC, que

Tratamiento posremisión

Está destinado a erradicar el clon leucémico residual. Suele consistir en ciclos de tratamiento repetidos (4 a 8 días en que se reciben combinaciones de agentes quimioterápicos) con una fase de aplasia después de cada uno de ellos.

Se denomina *consolidación* al tratamiento administrado inmediatamente después de la inducción, generalmente similar en intensidad a ésta. Se denominan *intensificaciones* a los ciclos de tratamiento administrados tras la consolidación, más intensos que esta (dosis más altas o combinaciones de más fármacos) para intentar eliminar células leucémicas que hayan sobrevivido a la inducción y a la consolidación previas. Se denomina *mantenimiento* al tratamiento en dosis baja, continuado durante meses, administrado después de la fase de citorreducción inicial más energética, útil sobre todo en la LAL.



► **Figura 13.** Curva de respuesta a la terapia en una leucemia aguda. EMR: enfermedad mínima residual.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (véase capítulo 24) es una forma de intensificación final para erradicar la EMR en los casos con alto riesgo de recaída. Todas las formas de trasplante implican la administración de una terapia de preparación o acondicionamiento previo, en general de gran intensidad, y que conlleva una mieloablación que se rescata con la infusión de progenitores hematopoyéticos de donante sano (allogénicos) o del propio paciente (autólogos). Además, el trasplante allogénico ayuda a la erradicación final del clon leucémico por medio de un efecto inmune del injerto contra la leucemia.

Otro aspecto a considerar es la terapia local dirigida a los santuarios leucémicos, como el sistema nervioso central o las gónadas, donde el tratamiento sistémico no llega bien.

El tratamiento de soporte es clave para el éxito de la terapia de las leucemias y requiere una infraestructura adecuada, así como un equipo de profesionales experimentados. Incluye, principalmente, la transfusión de hemoderivados (concentrados de hematíes y plaquetas), la prevención y el tratamiento de las infecciones y la corrección de las anomalías metabólicas que puedan producirse. Una descripción detallada del mismo se realiza en el capítulo 23.

Leucemia aguda linfoblástica

El avance en el tratamiento de la LAL ha permitido uno de los éxitos más destacados de la quimioterapia moderna, ya que logra, especialmente en niños, unos porcentajes de RC superiores al 90% con un 80% de los pacientes libres de enfermedad (y probablemente curados) a los 5 años. Con todo, la LAL es una enfermedad heterogénea con subgrupos que muestran una respuesta variable a la quimioterapia, y aunque a continuación

se expondrá la estructura genérica del tratamiento, este se ha de individualizar según los factores pronóstico, sobre todo la edad (infantil o de adultos), el subtipo inmunológico, la genética y la presencia o no de EMR. De este modo pueden evitarse efectos tóxicos innecesarios en los pacientes de riesgo estándar, sin comprometer los resultados, y de otro lado, intensificar el tratamiento en los pacientes de alto riesgo para aumentar las remisiones y evitar recaídas.

La LAL es sensible a varios fármacos y por ello se usan combinaciones de los mismos. Es obligatorio efectuar profilaxis en los santuarios leucémicos, particularmente en el sistema nervioso central.

En la LAL, a diferencia de en la LAM, es importante también la terapia de mantenimiento.

Tratamiento de inducción

La combinación básica es la asociación de vincristina, prednisona y L-asparaginasa, que se administra a lo largo de 4 semanas. En los grupos de alto riesgo se asocia daunorrubicina y otros fármacos. Con este esquema, más del 90% de los pacientes alcanzan la RC, siendo la lentitud en la respuesta o la persistencia de EMR detectable por citometría de flujo dos de los factores pronósticos adversos más relevantes.

Profilaxis del sistema nervioso central

La meningitis leucémica es la forma de recaída de hasta el 60% de los niños con LAL si no reciben profilaxis del sistema nervioso central. La quimioterapia sistémica atraviesa mal la barrera hematoencefálica, por lo que los blastos leucémicos pueden permanecer inaccesibles y causar una recaída primero local y luego generalizada.

La profilaxis del sistema nervioso central se debe efectuar mediante inyecciones intratecales seriadas de metotrexato o, en algunos protocolos más intensivos, con una combinación de metotrexato, citarabina e hidrocortisona (triple terapia intratecal). Esta profilaxis debe comenzar ya durante la inducción.

La irradiación craneal se ha abandonado como forma de profilaxis, debido a sus efectos adversos a largo plazo en el desarrollo intelectual y en el aprendizaje, sobre todo en niños. La citarabina intravenosa en dosis alta, que suele incluirse en las intensificaciones, sí que atraviesa la barrera hematoencefálica y ayuda a la profilaxis de la afectación del sistema nervioso central. No debe administrarse de forma simultánea al tratamiento intratecal por el riesgo de toxicidad acumulativa.

Tratamiento posremisión

Una vez alcanzada la RC, debe administrarse terapia de consolidación e intensificación durante los 4-6 meses siguientes. En la LAL existen diversos protocolos que

combinan en formas y dosis variables los fármacos útiles (agentes alquilantes como la ciclofosfamida, antimetabolitos como el metotrexato o la citarabina en altas dosis, epipodofilotoxinas como el VP-16 y el VM-26, y corticoides) para adaptarlos al riesgo diferencial de cada situación. Acabada esta fase más intensiva, se pasa a un tratamiento de mantenimiento con metotrexato intramuscular semanal y mercaptopurina oral, que suele durar 2-3 años.

En los niños de riesgo estándar se pueden conseguir curaciones del 90% con una inducción y una consolidación no muy intensivas seguidas de 2 años de mantenimiento en dosis baja.

Por el contrario, los protocolos para los casos de mayor riesgo intensifican mucho el tratamiento los primeros meses, con mayor número de fármacos y dosis más alta tanto en la inducción como en las fases de consolidación e intensificación, seguido de mantenimiento periódicamente intensificado con algún ciclo de dosis alta de poliquimioterapia. Con este esquema general de tratamiento (**tabla XIV**) los resultados en niños de

Tabla XIV. Esquema de tratamiento general de la leucemia aguda linfoblástica

Inducción (4-6 semanas)

- Vincristina: 1,5 mg/m² i.v./semana
- Prednisona: 60 mg/m² v.o./día
- L-asparaginasa: 30.000 U/m² i.m./10 días

Profilaxis neuromeningea

- Metotrexato: 12 mg/m² i.t./5-10 dosis

Consolidación

- Combinaciones variables y en bloques alternantes de: metotrexato, vincristina, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, VP-16 y VM-26, tioguanina, mercaptopurina, corticoides

Tratamiento de mantenimiento (2-3 años)

- 6-mercaptopurina: 60 mg/m² v.o./día
- Metotrexato: 15 mg/m² i.m./semana

i.m.: intramuscular; i.t.: intratecal; i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral.

alto riesgo se acercan a los de bajo riesgo (70% de curaciones).

El tratamiento de la LAL de línea B madura (tipo Burkitt) requiere un manejo similar al del linfoma Burkitt, con una consolidación a base de bloques intensivos repetidos que contengan combinaciones de dosis altas de metotrexato, ciclofosfamida y citarabina, la administración del anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab y terapia intratecal frecuente.

Los resultados son siempre peores en adultos que en niños, incluso con factores pronósticos similares. Existe una tendencia creciente a tratar a los adultos jóvenes con protocolos intensivos infantiles, lo que aproxima el pronóstico de ambos grupos. Por el contrario, muchos adultos no tan jóvenes no aguantan la densidad de dosis de estos protocolos. Además, en general, en los adultos la enfermedad es intrínsecamente de peor pronóstico, ya que muchos casos (25%) son Ph positivos, y son comunes las leucemias bifenotípicas o con cariotipo adverso. La LAL-Ph positivo exige protocolos específicos en los que se combina quimioterapia intensiva con la administración continuada de imatinib mesilato o dasatinib, con buenos resultados. Aun así, las recaídas leucémicas son frecuentes, por lo que en los casos Ph positivos, tanto en adultos como en niños, está indicado el trasplante alogénico en primera RC, tras la inducción y la consolidación.

Otras formas de LAL, con citogenética adversa o con respuesta lenta a la quimioterapia y persistencia de EMR tras la inducción/consolidación, también deben considerarse tributarias de intensificación con trasplante alogénico en primera RC, indicación que se basa en una predicción de la supervivencia sin trasplante no superior al 25%.

El trasplante idealmente debe ser alogénico, de hermano con locus del

antígeno de histocompatibilidad (HLA) idénticos, y si no se dispone de él, de un donante no emparentado compatible o de sangre de cordón umbilical. Otra opción es el trasplante haploidéntico, con compatibilidad HLA de solo el 50%, pero posible si se administran altas dosis de ciclofosfamida tras el procedimiento como inmunodepresor. En el caso de la LAL es recomendable utilizar radioterapia corporal total en el acondicionamiento, salvo en niños menores de 5 años, ya que es muy eficaz en esta enfermedad y optimiza la erradicación leucémica en el sistema nervioso central. El trasplante conlleva una mortalidad tóxica del 20-30%; pese a ello, aumenta la curabilidad de la LAL de alto riesgo en primera RC al 40-60%.

Tratamiento de las recaídas

La leucemia puede recidivar en la médula ósea o en localizaciones extramedulares. Hay diferentes pautas de quimioterapia de rescate y en la mayor parte de recaídas tardías se alcanza una segunda remisión. El tratamiento posremisión debe ser quimioterapia intensiva y es recomendable repetir la neuroprofilaxis. El pronóstico depende del momento de la recaída; si esta acontece durante los primeros 18 meses, la remisión suele ser breve y es prácticamente inevitable una posterior recidiva; si, por el contrario, la recaída ocurre tras haber finalizado el tratamiento de mantenimiento, pueden lograrse supervivencias prolongadas en el 25-40% de los niños afectados.

En los adultos, el pronóstico es uniformemente fatal una vez que se produce la recaída, y hay que considerar el trasplante de progenitores hematopoyéticos, siempre que exista donante. El uso de nuevos anticuerpos monoclonales anti-B (tales como el blinatumomab o el inotuzumab) ayuda a conseguir el

control de la leucemia como puente al trasplante. Las indicaciones precisas del trasplante se analizan en el capítulo 24.

La leucemia meníngea es la forma más frecuente de recaída extramedular en la LAL. El tratamiento consiste en inyecciones intratecales de triple quimioterapia, que pueden asociarse a irradiación craneal. En los varones es también habitual la recidiva testicular, por lo que algunos protocolos incluyen la realización de biopsia testicular al final de la terapia de mantenimiento. El tratamiento de elección es la irradiación local. Tras la recaída extramedular existe un alto riesgo de recidiva generalizada, lo que hace imprescindible la repetición completa del tratamiento sistémico.

Leucemia aguda mieloblástica

Tratamiento de inducción

Los fármacos más efectivos en la LAM son la citarabina y las antraciclinas (daunorrubicina o idarrubicina), que forman la base del tratamiento de inducción. El esquema más utilizado incluye la asociación de citarabina durante 7 días e idarrubicina durante 3 días (esquema 3×7 ; **tabla XV**). Tras uno o dos ciclos de esta combinación, el 60-80% de los pacientes entran en RC. Se investiga si añadir anticuerpos monoclonales anti-CD33 o terapia contra dianas moleculares puede mejorar los resultados de los esquemas 3×7 .

Tras la terapia de inducción se produce una aplasia profunda y duradera (3-5 semanas), que se asocia a una alta morbilidad (10-15%), especialmente por complicaciones infecciosas. La toxicidad aumenta mucho con la edad o con las comorbilidades del paciente, particularmente cardiopatía, neuropatía o hepatopatía previa. Este periodo requiere medidas de soporte intensivo, con transfusiones de hemoderivados, medidas hi-

giénicas y de aislamiento, antibioterapia empírica de amplio espectro, vigilancia microbiológica y uso de factores de crecimiento hematopoyético, que deben realizarse en una unidad especializada (*véase capítulo 23*).

Tratamiento posremisión

Una vez obtenida la RC, se prosigue con un ciclo de consolidación igual a la inducción, seguido de dos o tres ciclos de intensificación, que deben incluir citarabina en dosis intermedia (4-8 dosis de 0,5-1 g/m²) o alta (6-12 dosis de 3 g/m²) asociada o no a mitoxantrona, VP-16 o amsacrina. De nuevo, estas terapias se siguen de aplasia de 3-5 semanas de duración, que requieren atención especializada e ingreso hospitalario. Esta quimioterapia repetida es necesaria para erradicar la masa leucémica, según el esquema general de la **figura 13**. En la LAM, al contrario que en la LAL, el mantenimiento no suele ser efectivo y no se usa.

La incidencia de leucemia neuromeníngea en la LAM es mucho menor que en la linfoblástica, y aparece preferentemente en las variantes M4 y M5. La profilaxis neuromeníngea debe por tanto aplicarse en estas variedades, y también en cualquier paciente con hiperleucocitosis. También se ha sugerido que es necesaria en la LAP. En general, aunque podría posponerse a después de la inducción en otras LAM, no está de más realizar siempre una punción lumbar diagnóstica durante las primeras semanas tras el diagnóstico. En las recidivas la afectación del sistema nervioso central es frecuente y debe siempre tenerse en cuenta, realizando punciones lumbares y terapia triple intratecal según se necesiten.

La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo con quimioterapia es muy variable, y oscila entre el 25% y el 60%

Tabla XV. Pautas de quimioterapia de inducción y resultados del tratamiento en la leucemia aguda mieloblástica

Esquema	Fármacos (dosis)	Días	RC (%)	RC con un ciclo (%)
DA	Daunorrubicina (45 mg/m ²)	3	55-70	36-45
	Ara-C (100 o 200 mg/m ²)	7 o 10		
IC	Idarrubicina (12 mg/m ²)	3	74	64
	Ara-C (100 o 200 mg/m ²)	7		
ICE	Idarrubicina (10 o 12 mg/m ²)	3	75	62
	Ara-C (100 mg/m ²)	7		
	VP-16 (100 mg/m ²)	3		
IDICE	Idarrubicina (12 mg/m ²)	3	77	67
	Ara-C (500 mg/m ² / 12 h)	4		
	VP-16 (100 mg/m ²)	3		
ADE	Ara-C (100 mg/m ² /12 h)	10	84	63
	Daunorrubicina (50 mg/m ²)	3		
	VP-16 (100 mg/m ²)	5		
FLAG-Ida	Fludarabina (30 mg/m ²)	5	86	77
	Ara-C (2 g/m ²)	5		
	Idarrubicina 8 mg/m ²)	3		
	Lenograstim (263 µg s.c.)	7		

RC: remisión completa.

de los pacientes. Los mejores resultados se obtienen en los casos de LAM con factores de buen pronóstico, como las leucemias CBF [t(8;21) e inv(16)] o en las de citogenética de riesgo intermedio con *NPM1* o *CEBPA* mutado sin otras alteraciones genéticas adversas (tales como *FLT3*). En estos subgrupos favorables de LAM la administración de ciclos repetidos de altas dosis de citarabina permite un 60-65% de supervivencia a

largo plazo en adultos hasta 60 años, sin necesidad de trasplante alogénico en primera RC. En el resto de LAM un alto porcentaje de pacientes acaba por recaer y la duración mediana de la RC es inferior a los 2 años.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un tratamiento antileucémico eficaz, con indicación en primera RC de cualquier LAM salvo en el subgrupo favorable mencionado. Con el trasplan-

te alogénico de hermano o donante no emparentado compatible se obtiene una supervivencia en RC a largo plazo del 40-60%, en pacientes jóvenes sin comorbilidades (**tabla XVI**). La mortalidad tóxica es elevada (15-25%), y el riesgo de recidiva sigue existiendo y se cifra en un 20-30%. También puede plantearse un trasplante con células de cordón umbilical o haploidéntico. Una alternativa debatida, si no existe un donante o fuente de progenitores adecuado, es el trasplante autólogo con células del propio paciente obtenidas en remisión. Existe debate sobre si los resultados con trasplante autólogo en términos de supervivencia mejoran los de la quimioterapia intensiva con dosis altas de citarabina.

Tratamiento de las recaídas

Los pacientes que recidivan tras la quimioterapia tienen muy mal pronóstico, con una supervivencia mediana inferior a los 6 meses. En estos casos la indicación del trasplante alogénico es clara. Se puede conseguir hasta un 30% de remisiones duraderas con el TPH alogénico en segunda remisión.

Tratamiento de los pacientes mayores y de la leucemia aguda mieloblástica secundaria

En los pacientes mayores de 65 años, el tratamiento quimioterápico descrito es mucho menos efectivo y conlleva una alta morbimortalidad, que se relaciona con la edad y las comorbilidades. Además, biológicamente la LAM de las personas mayores tiene con frecuencia anomalías citogenéticas o moleculares de alto riesgo y/o son secundarias a SMD, SMP o a terapias previas.

Las formas de LAM secundarias responden mal a la quimioterapia estándar, los porcentajes de RC son del 35-45% y las remisiones suelen ser de corta duración.

Es generalmente reconocido que los pacientes mayores con cariotipo complejo (más de tres anomalías cromosómicas) alcanzan con baja frecuencia la RC y, por ello, en general no deben tratarse con quimioterapia intensiva. Por el contrario, los pacientes mayores con buen estado general y sin comorbilidades importantes, con genética intermedia o sobre todo favorable, pueden beneficiarse de una terapia similar a la de los jóvenes, valorando pre-

Tabla XVI. Resultados del trasplante de médula ósea alogénico o autólogo en la leucemia aguda mieloblástica

Fase	TPH	N	REC (%)	<i>p</i>	MRT (%)	<i>p</i>	SLE (%)	<i>p</i>
RC1	Alo-TPH	516	25		27		55	
	Auto-TPH	598	52	< 10 ⁻⁴	13	< 10 ⁻⁴	42	0,006
RC2	Alo-TPH	98	42		32		39	
	Auto-TPH	190	63	0,001	20	0,002	30	0,22

Datos del European Blood and Marrow Transplant Group.

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; auto-TPH: TPH autógeno; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; N: número de pacientes; *p*: valor de *p* en la prueba de significación; RC1: primera remisión completa; RC2: segunda remisión completa; REC: recaídas; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

viamente todas las variables que pueden influir en la tolerancia a estos regímenes, incluyendo los deseos del propio paciente.

Por tanto, cada paciente debe abordarse individualmente. Si el tratamiento intensivo convencional no está indicado, las alternativas de tratamiento son la terapia de soporte con hemoterapia y cuidados generales, la administración de agentes hipometilantes como 5-azacitidina o decitabina, la inclusión del paciente en protocolos de investigación con nuevos citotóxicos como el vosaroxin o las formas encapsuladas de daunorrubicina y citarabina, los inhibidores de tirosincinasas (de *FLT3* o *ckIT*) o los anticuerpos monoclonales (anti-CD33) unidos a toxinas.

Tratamiento de la leucemia aguda promielocítica

El descubrimiento de la patofisiología de la leucemia promielocítica y las posibilidades de tratamiento que ha abierto es uno de los hitos más importantes de la terapia oncológica de los últimos 25 años.

La LAP era una LAM particularmente mortal tras el diagnóstico, debido a las complicaciones derivadas de la CID, con supervivencia a largo plazo de un 40%. El tratamiento con ATRA se inició a finales de los años ochenta y se desarrolló durante la década siguiente con una notable participación del Programa para el Estudio de la Terapéutica de la Hemopatía Maligna (PETHEMA) de la Sociedad Española de Hematología. El ATRA es un derivado de la vitamina A, un retinoide, que se puede administrar fácilmente por vía oral. Inicialmente se administraba diariamente durante toda la inducción combinado con la quimioterapia estándar de inducción, que en estudios sucesivos se minimizó hasta reducirse a dosis repetidas de una antraciclina (generalmente idarrubicina) durante los primeros días de la inducción y ATRA oral diario duran-

te 30-45 días. Con esta pauta se consigue la RC en cerca del 95% de casos, con poca toxicidad y control de la CID.

Posteriormente, la consolidación continúa con ATRA oral, a lo que se añaden algunas dosis de antraciclinas. En sucesivos estudios del PETHEMA se comprobó que la citarabina podía omitirse sin comprometer los resultados y que, al contrario que en otras LAM, en la promielocítica el mantenimiento con metotrexato y mercaptopurina más ATRA intermitente durante 1-2 años es útil y consolida los excelentes resultados. Con este tipo de protocolos la supervivencia a largo plazo de los pacientes con esta entidad es del 85-95%.

Pese a ello, todavía se producen algunas muertes precoces y recidivas, y se han identificado como factores de riesgo la edad avanzada, la leucocitosis en el momento del diagnóstico o la CID. En estudios recientes se ha encontrado que el 35-45% de los pacientes con LAP tienen mutaciones de *FLT3*. La presencia de esta mutación se asocia a los otros factores de riesgo, particularmente a la variante microgranular (M3), que es de peor pronóstico. No obstante, muchos pacientes con esta mutación mantienen altas tasas de curabilidad, por lo que su repercusión es controvertida. En los pacientes definidos como de alto riesgo por leucocitosis se recomienda hacer profilaxis del sistema nervioso central.

Recientemente se ha observado que los excelentes resultados con ATRA y quimioterapia pueden incluso mejorarse con la asociación de ATRA y ATO.

Las recidivas de esta enfermedad también responden muy bien al ATO, que por sí solo consigue remisiones moleculares que se pueden consolidar haciendo un trasplante autólogo en segunda RC.

Por tanto, hoy en día la LAP resulta ser una enfermedad curable en más de un 90% de los casos, con una terapia muy poco tóxica y altamente específica.

12

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

J. C. Hernández Boluda, V. García Gutiérrez

Introducción. Clasificación. Etiopatogenia. Leucemia mieloide crónica. Leucemia neutrofilica crónica. Leucemia eosinofílica crónica. Mastocitosis

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) incluyen un grupo de hemopatías clonales íntimamente relacionadas que comparten las siguientes características:

- La célula diana de la alteración clonal es la célula tronco o célula madre (*stem*) mieloide y, por tanto, existe afectación de las líneas granulocítica-monocítica, eritroide y megacariocítica.
- Inicialmente, todas presentan una proliferación incrementada y maduración de las tres líneas en la médula ósea y sangre periférica (panmielosis), aunque con predominio específico de una línea en cada enfermedad concreta.
- Suelen cursar con esplenomegalia y, en menor grado, hepatomegalia, ocasionadas por el secuestro celular y por el desarrollo de hematopoyesis extramedular.
- Son enfermedades crónicas, con una historia natural larga, que en el

curso de su evolución pueden sufrir una progresión a fases más agresivas, que terminan en fallo medular debido a mielofibrosis o se transforman en leucemia aguda. En la fase de transformación surgen alteraciones genéticas adicionales, aumento de la esplenomegalia y aparición de células blásticas. A veces existe solapamiento entre ellas, lo que puede dificultar el diagnóstico.

Las NMP son enfermedades que afectan sobre todo a adultos entre los 50 y los 70 años de edad, y su incidencia oscila entre 6-10 casos por cada 100.000 habitantes/año.

CLASIFICACIÓN

Durante décadas las NMP se han clasificado según las características fenotípicas de la proliferación celular predominante, considerando las siguientes entidades "clásicas":

- Leucemia mieloide crónica (LMC): proliferación granulocítica.

- Policitemia vera (PV): proliferación eritroide.
- Trombocitemia esencial (TE): proliferación megacariocítica.
- Mielofibrosis primaria (MFP): proliferación megacariocítica asociada a proliferación fibroblástica reactiva.

Recientemente se ha publicado la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2016), que cataloga las distintas entidades en función de sus características morfológicas, citogenéticas y moleculares (**tabla I**). La diferencia fundamental con respecto a la clasificación previa (OMS 2008) es que la mastocitosis no se incluye ya en el apartado de las NMP, sino que figura como una entidad aparte.

ETIOPATOGENIA

Las NMP carecen de etiología conocida, aunque se han relacionado algunos casos con la exposición a radiaciones ionizantes y determinados solventes orgánicos. Recientemente se ha observado que algunos individuos tienen una cierta predisposición a desarrollar NMP en base a determinados polimorfismos genéticos. El más importante es el denominado haplotipo 46/1 del gen *JAK2*, que se asocia a un riesgo entre 3 y 5 ve-

ces superior de desarrollar una NMP con mutación activadora del gen *JAK2*.

La teoría patogénica actualmente admitida acepta considerar las NMP como panmielopatías clonales, es decir, que como consecuencia de un estímulo oncogénico se produce la transformación maligna y posterior expansión clonal de una célula troncal hematopoyética pluri-potente CD34+.

Bajo el punto de vista patogénico, son de enorme relevancia las anomalías citogenéticas y moleculares que afectan a las NMP, particularmente la t(9;22) en la LMC (con el reordenamiento *BCR-ABL*), y en el resto, las mutaciones del gen *JAK2*, del gen de la calreticulina (*CALR*), del gen del receptor de la trombopoyetina (*c-MPL*), del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGFR*), del gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR1*) y granulocítico (*CSF3R*) y del gen del receptor del *stem cell factor* (*KIT*) (véase capítulo 32). Todas estas aberraciones determinan una ventaja proliferativa del clon patológico sobre los progenitores hematopoyéticos normales, a los que desplazan progresivamente. Por último, hay que destacar que el clon neoplásico tiene una gran inestabilidad genética, por lo que puede dar lugar a subclones con alteraciones secuenciales

Tabla I. Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas (Organización Mundial de la Salud, 2016)

- Leucemia mieloide crónica, *BCR-ABL* positiva
- Leucemia neutrofilica crónica
- Policitemia vera
- Mielofibrosis primaria
- Trombocitemia esencial
- Leucemia eosinofílica crónica
- Neoplasias mieloproliferativas, inclasificables

del cariotipo y comportamiento biológico progresivamente anómalo.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por hiperplasia mieloide con un gran aumento en la cifra total de leucocitos y granulocitos, donde las células proliferantes presentan el cromosoma Filadelfia (Ph') y/o el reordenamiento *BCR-ABL*.

La historia natural de la enfermedad, sin tratamiento, está dividida en dos o tres fases: una fase crónica (FC) inicial o indolente, que dura una media de 3-4 años, en la que existe diferenciación hematopoyética con producción de granulocitos maduros funcionales; inevitablemente la enfermedad evoluciona hacia una fase de aceleración (FA), en la que existe una pérdida progresiva de la capacidad de diferenciación celular, para desembocar en una leucemia aguda terminal o crisis blástica (CB), en la que las células blásticas inmaduras se acumulan en la médula ósea, en la sangre y en otros tejidos. En la mitad de casos no existe la FA intermedia y los pacientes pasan directamente de la FC a la CB.

La LMC fue la primera neoplasia en la que se descubrió la asociación con una anomalía citogenética adquirida. El estudio molecular de esta alteración citogenética permitió descubrir la base patogénica de la enfermedad y diseñar la primera molécula enfocada a una diana molecular, el imatinib, que ha abierto una nueva era en la terapia antitumoral.

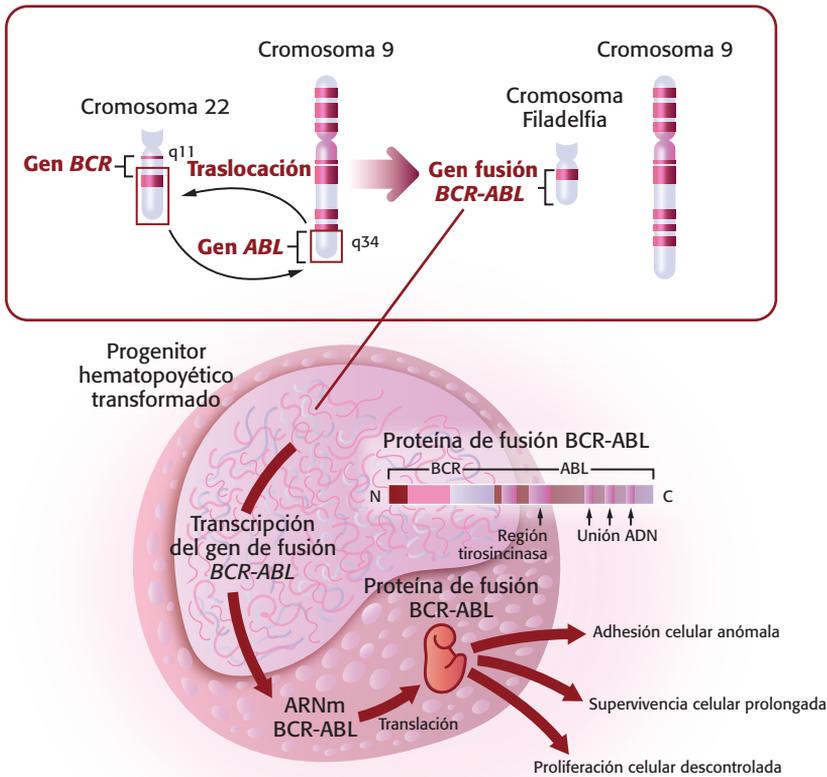
Epidemiología

La LMC representa el 15% de todas las leucemias humanas, tiene un ligero predominio masculino y se da con más frecuencia en la quinta y sexta décadas de la vida. Su incidencia anual es de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes.

Patogenia: el cromosoma Filadelfia

La presencia de una anomalía cromosómica específica, el cromosoma Ph', confirma que la LMC es una enfermedad clonal que resulta de la transformación maligna de una célula progenitora pluripotencial hematopoyética. Puesto que dicha anomalía está presente en los granulocitos, los monocitos, la serie roja, los megacariocitos y los linfocitos, la LMC es considerada un trastorno de la célula madre pluripotencial más inmadura (UFC-LM).

El cromosoma Ph' es un cromosoma 22 disminuido de tamaño a consecuencia de un intercambio de material genético o traslocación recíproca con el cromosoma 9, designándose en términos citogenéticos como t(9;22)(q34;q11). Gracias a las técnicas de biología molecular, hoy conocemos que el punto de rotura del cromosoma 22 es altamente específico y está restringido a una pequeña región de 5,8 kilobases (kb) dentro del gen *BCR*, denominada *M-BCR (major-breakpoint cluster region)*, mientras que el punto de rotura en el cromosoma 9 es variable. El material genético intercambiado incluye el protooncogén *ABL*, situado inicialmente en el cromosoma 9, que se desplaza al cromosoma 22 (**fig. 1**). El resultado de la fusión del gen *ABL* con las secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) residuales del gen *BCR* situado en el brazo largo del cromosoma 22 es la creación de un nuevo gen quimérico (el gen *BCR-ABL*), que se transcribe en un ácido ribonucleico (ARN) mensajero anormal, y este a su vez codifica la síntesis de una proteína de fusión de 210 kb (la proteína BCR-ABL, p210), con actividad tirosincinasa que no responde a la regulación normal y está permanentemente activada. Esta actividad tirosincinasa constitutiva es responsable a su vez de la activación de otras vías de transducción de señales al núcleo celular, que son determinantes



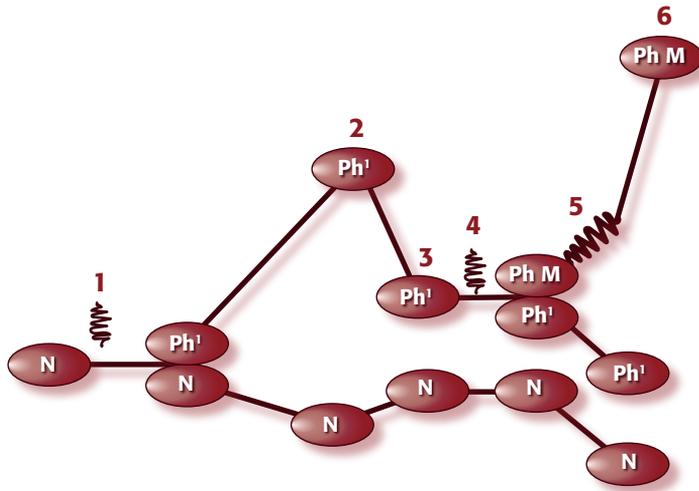
► **Figura 1.** Patogénesis de la leucemia mieloide crónica. Formación del cromosoma Filadelfia y de la proteína de fusión BCR-ABL, que fosforila segundos mensajeros, responsables del fenotipo maligno de la célula.

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

en la adquisición del fenotipo leucémico en la LMC, caracterizado por el aumento de la proliferación celular, la reducción de la adhesión celular al estroma y la disminución de la apoptosis (**fig. 1**). La actividad constitutiva de *BCR-ABL* no es solo fundamental en la patogénesis de la FC de la LMC, sino que también contribuye decisivamente a la progresión de la enfermedad. Así, *BCR-ABL* estimula la producción de radicales libres de oxígeno a la vez que interfiere en los mecanismos de reparación del ADN, lo que promueve la adquisición de nuevas alteraciones moleculares en las células proliferantes.

El conocimiento de este mecanismo patogénico ha tenido una enorme trascendencia para el desarrollo de fármacos dirigidos contra la diana molecular de la enfermedad, como el imatinib, que bloquea la actividad tirosincinasa de *BCR-ABL*, y es considerado uno de los mayores adelantos terapéuticos de la medicina moderna.

Por otro lado, el lugar de rotura en el gen *BCR* puede influir en el fenotipo de la enfermedad. En la mayoría de los casos se produce en la región M-BCR, abarcando los exones 12-16, lo que da lugar a la proteína p210. Más raramen-



► **Figura 2.** Esquema evolutivo de la leucemia mieloide crónica: 1. Mutación de los clones normales (N) y adquisición del cromosoma Filadelfia (Ph'). 2. Expansión del clon Ph' y diagnóstico de la fase crónica. 3. Efecto del tratamiento. 4. Otra mutación provoca la aparición de subclones con anomalías citogenéticas y moleculares múltiples (Ph M). 5. Fase de aceleración. 6. Crisis blástica.

te el punto de rotura ocurre en la región μ BCR, abarcando los exones 17-20, y esto ocasiona la codificación de una proteína de fusión de mayor tamaño, p230. Los pacientes con esta proteína de fusión presentan una maduración neutrofilica y/o trombocitosis más prominentes. Cuando el punto de rotura se produce en la m-BCR (*minor-breakpoint cluster region*), que abarca los exones 1-2 del gen *BCR*, la proteína de fusión es de menor tamaño, p190, y con frecuencia se asocia a la leucemia aguda linfoblástica Ph' positiva. La m-BCR también puede darse en la LMC, y estos casos se asocian a monocitosis absoluta y pueden simular una leucemia mielomonocítica crónica (véase capítulo 15).

Se ha sugerido un modelo patogénico escalonado (fig. 2), en el que un estímulo neoplásico provocaría la mutación de una célula germinal pluripotente con la adquisición del cromosoma Ph'. Los trastornos

moleculares ocasionados por la traslocación cromosómica determinan una alteración del comportamiento biológico celular, que se traduce en una ventaja proliferativa del clon de los progenitores Ph' positivos sobre los normales Ph negativos. Los primeros, en su expansión progresiva, invaden la médula ósea, el bazo y el hígado, produciendo los síntomas clínicos. La proliferación anómala afecta sobre todo a los progenitores determinados hacia la línea granulocítica, que inicialmente retienen su capacidad de diferenciación y maduración; de ahí que en la FC se produzca un gran incremento de la masa de granulocitos maduros.

Tras un periodo de tiempo variable, el clon maligno sufre nuevas mutaciones, que se manifiestan por la aparición de alteraciones citogenéticas añadidas al cromosoma Ph' y nuevas anomalías moleculares en los genes *TP53*, *p16*, *RAS*, *MYC* o *EV11*, entre otros. Paralelamente se

aprecia una pérdida de la capacidad de diferenciación y maduración, con la consiguiente acumulación de células leucémicas inmaduras en la médula ósea, en la sangre periférica y en otros órganos. Esta leucemia aguda terminal o CB puede presentarse de forma abrupta o tras una fase intermedia caracterizada por el deterioro clínico del paciente (fase acelerada).

La CB es de estirpe mieloide en el 70 % de los pacientes y linfoide en el 20-30 %, lo que supone una evidencia más del origen clonal de la LMC en una célula madre pluripotencial.

Manifestaciones clínicas

Actualmente, en más de la mitad de los casos la LMC se descubre accidentalmente al realizar un hemograma de control y detectar leucocitosis en un individuo asintomático.

En el resto, la enfermedad suele presentarse de forma insidiosa, con un síndrome anémico progresivo o astenia, anorexia, sudación nocturna, pérdida de peso y otros síntomas de hipermetabolismo. En ocasiones, el cuadro inicial es una tumoración abdominal con sensación de saciedad precoz, plenitud posprandial o dolor en el hipocondrio izquierdo, causadas por el aumento masivo del bazo.

Los dolores óseos generalizados, expresión de la proliferación leucémica, son frecuentes. El aumento de la masa granulocítica en pacientes con leucocitosis intensa (mayor de $300 \times 10^9/l$) puede dar lugar a fenómenos de leucostasis, con trastornos visuales, síntomas neurológicos, pulmonares o priapismo. De igual modo, el acelerado catabolismo celular ocasiona eventualmente cólicos renales o artritis gotosa, por depósito de ácido úrico.

En contraste con las leucemias agudas, los pacientes con LMC rara vez presentan infecciones o hemorragias, aunque esto puede ocurrir en los que

se diagnostican en CB inicial. A diferencia de lo que ocurre en otras NMP, los pacientes con LMC no tienen un mayor riesgo trombótico.

Las características más relevantes en la exploración física son la palidez cutaneomucosa y la existencia de esplenomegalia, habitualmente grande y proporcional al grado de leucocitosis. El bazo suele ser firme y no doloroso. El hígado también puede estar aumentado de tamaño. Por el contrario, son raras las adenopatías. Los casos que cursan con leucocitosis extremas (leucostasis) muestran dilatación de las venas retinianas y hemorragias con una típica área blanca central.

Las fases de aceleración o transformación blástica se suelen acompañar de síntomas de insuficiencia medular (anemia y/o trombopenia), deterioro del estado general y aumento de la esplenomegalia a pesar del tratamiento.

Datos biológicos

Sangre periférica

- Leucocitosis, con cifras de $50-500 \times 10^9/l$ (mediana en torno a $100 \times 10^9/l$), a expensas de granulocitos de morfología normal, en todos los estadios de maduración (no existe hiatus). En el frotis predominan los neutrófilos segmentados, los cayados y los mielocitos, aunque también se observan abundantes metamielocitos, promielocitos y algunos mieloblastos, estos últimos en porcentaje inferior al 10% (**fig. 3**). En el recuento celular la aparición de un doble pico de segmentados y cayados, y de mielocitos, con un menor número de metamielocitos, es sumamente característico de la LMC. No hay rasgos displásicos significativos.

- La basofilia absoluta es un hallazgo constante y típico de la LMC; también hay eosinofilia absoluta y más raramente monocitosis.
- Inicialmente suele existir una leve anemia normocítica y normocrómica, que posteriormente se agrava en relación con el grado de insuficiencia medular.
- La trombocitosis se observa en la mitad de los casos y suele desaparecer en estadios avanzados de la enfermedad, ya sea por insuficiencia medular o por hiperesplenismo.

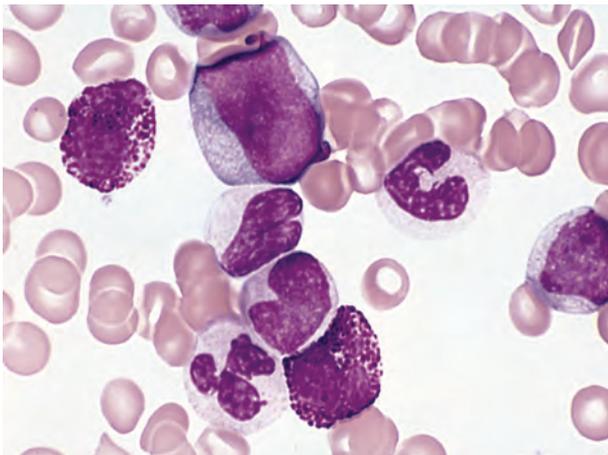
Médula ósea

El aspirado medular es típicamente hipercelular, con una marcada hiperplasia granulocítica a expensas, como en la sangre periférica, de mielocitos y de elementos maduros, aunque están representados todos los estadios de diferenciación. También se aprecia basofilia y eosinofilia. Los precursores eritroides están proporcionalmente disminuidos (relación mielo-eritroide superior a 20:1). Los megacariocitos están aumentados y suelen tener un tamaño más pequeño del normal (megacariocitos enanos), con núcleos hipolobulados. El número de

blastos es usualmente inferior al 5% en la FC. En la biopsia ósea puede observarse un cierto grado de fibrosis hasta en el 30% de los pacientes en el momento del diagnóstico. No es rara la presencia de histiocitos azul marino, o células pseudo-Gaucher, como consecuencia del acúmulo de detritus por la excesiva destrucción celular.

Otros datos

- La fosfatasa alcalina granulocítica (FAG) está típicamente disminuida o ausente en más del 90% de los pacientes.
- La vitamina B₁₂ sérica, la capacidad de fijación de la misma, el ácido úrico y la lactatodeshidrogenasa (LDH) están elevados. Todo ello como expresión del aumento del recambio celular.
- El estudio citogenético convencional mostrará la existencia del cromosoma Ph' en el 95% de los pacientes. Los casos restantes pueden tener traslocaciones variantes que involucren a otros cromosomas, además de a los cromosomas 9 y 22, o tener una traslocación críptica del 9q34 y 22q11.2, que no se puede identifi-



► **Figura 3.** Leucemia mieloide crónica: morfología en sangre periférica. Se observan mielocitos, cayados, segmentados, dos basófilos y un mieloblasto.

car por la citogenética convencional. En estas ocasiones es útil la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), aunque tiene menos sensibilidad que los estudios moleculares (véase capítulo 32).

- El estudio molecular mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) servirá para detectar el ARN quimérico *BCR-ABL*. Este estudio es positivo en todos los casos Ph-positivos y en el 60% de los Ph-negativos. Ambas técnicas son imprescindibles, como más adelante veremos, para la monitorización del tratamiento.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico resulta evidente en la mayoría de los casos, tras la historia clínica, la exploración física, el hemograma y, sobre todo, tras observar con detalle una buena extensión de sangre periférica y realizar el recuento leucocitario. El examen de la médula ósea confirmará la hiperplasia mieloide; para un diagnóstico definitivo son claves el estudio citogenético (cromosoma Ph') y el molecular (reordenamiento *BCR-ABL*). Si bien la confirmación diagnóstica de LMC puede realizarse mediante el estudio citogenético, la identificación correcta del tipo de transcrito al diagnóstico es fundamental para el posterior seguimiento de la enfermedad.

En función de estos hallazgos, se realizará el diagnóstico diferencial con otras NMP y cuadros clínicos (tabla II). La leucocitosis con desviación a la izquierda (presencia de formas inmaduras) puede también aparecer en infecciones, neoplasias, enfermedades del colágeno o cirrosis fulminante. En ocasiones, estas leucocitosis pueden ser superiores a $50 \times 10^9/l$; son las llamadas *reacciones leucemoides*. Contrariamente a la LMC, no

cursan con esplenomegalia (salvo que esta sea propia de la enfermedad de base), no hay basofilia, la FAG está elevada y el reordenamiento *BCR-ABL* en sangre, ausente.

Evolución. Fase acelerada. Crisis blástica

La evolución natural de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, hasta la llegada de los inhibidores de tirosinasa (ITC), era la de pasar de una FC, fácilmente controlable con el tratamiento y con apenas síntomas, a, tras un periodo de tiempo variable, una FA caracterizada por el deterioro clínico progresivo del paciente.

El resultado final en pocos meses de evolución de la FA era la proliferación difusa de células blásticas inmaduras en la sangre periférica y en la médula ósea, es decir, la transformación a leucemia aguda o CB, que era refractaria al tratamiento y determinaba la muerte del paciente. Hasta el 70% de las CB son de estirpe mieloide, y el 20-30%, de estirpe linfoide. Las primeras pueden tener fenotipo de diferenciación granulocítica, monocítica, megacariocítica, eritroide o combinada entre los anteriores, y pueden coexpresar uno o más antígenos linfoides aberrantes. Este fenómeno también se produce en las CB de estirpe linfoide, en las que los blastos suelen expresar antígenos de precursores B y más raramente de linfocitos T, pero también coexpresan antígenos mieloides. De hecho, hasta el 25% de las CB cumplen criterios de leucemias de fenotipo mixto (véase capítulo 11).

Se admite que un paciente está en CB cuando la cifra de blastos es del 20% o mayor en la sangre periférica o en el aspirado medular, o si en la biopsia ósea aparecen agregados focales de blastos (*clusters*) en áreas significativas.

Tabla II. Diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproferativas y la reacción leucemoide

	LMC	PV	TE	MFP	Reacción leucemoide
Hemoglobina	↓	↑↑	N/↓	N/↓	N/N/↓
Leucocitos	↑↑	↑	N/↑	↑/↓	↑
Eosinofilia	+	+	+	+	0
Basofilia	++	+	+	+	0
Plaquetas	↑/N	↑/N	↑↑	↑/↓	N/↑
Bazo	↑↑	↑	N/↑	↑↑	0
Médula	Hiperplasia granulocítica	Panmielosis ↓Fe	Hiperplasia megacariocítica	Displasia megacariocítica Fibrosis	Hiperplasia granulocítica
FAG	↓	N/↑	N/↑	N/↑	↑
Otros	Ph ¹ BCR-ABL	↑ Masa eritroide JAK2 (95%)	JAK2/CALR/ MPL	Dacriocitosis Eritroblastosis JAK2/CALR/ MPL	Infección o neoplasia

FAG: fosfatasa alcalina granulocítica; Fe: hierro; LMC: leucemia mieloide crónica; MFP: mielofibrosis primaria; N: normal; Ph¹: cromosoma Filadelfia; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial.

La CB puede surgir bruscamente, sin FA previa. Ocasionalmente, se inicia en tejidos extramedulares (CB extramedular), como el ganglio linfático, hueso, piel y tejidos blandos o meninges, donde se aprecian masas de células blásticas denominadas *sarcomas granulocíticos*, que posteriormente invaden la médula ósea.

Los criterios diagnósticos de FA y CB actualmente admitidos por la OMS y la European LeukemiaNet (ELN) se muestran en la **tabla III**.

Afortunadamente, tras la incorporación de los ITC al arsenal terapéutico de la LMC, la evolución a estas fases avanzadas de la enfermedad ha disminuido sensiblemente, observándose únicamente en alrededor de un 10% de los pacientes.

Pronóstico y tratamiento

Pronóstico

A principios del siglo xx la supervivencia mediana de los pacientes con LMC era ligeramente superior a 2 años y medio. Durante décadas la radioterapia esplénica fue considerada el tratamiento estándar de la LMC, a pesar de que únicamente permitía el control sintomático de la enfermedad sin prolongar significativamente la supervivencia de los pacientes. La introducción del busulfán en los años cincuenta desplazó rápidamente a la radioterapia al alargar la mediana de supervivencia a 4 años, si bien su empleo se acompañaba con frecuencia de

Tabla III. Criterios de la fase acelerada y la crisis blástica

Fase crónica	Definición
Criterios OMS, ELN	No reúne criterios de fase de aceleración ni de crisis blástica
Fase acelerada	Definiciones
Criterios ELN	Blastos 15-29% en SP o MO
	Blastos + promielocitos > 30% con blastos < 30% en SP o MO
	Basófilos ≥ 20% en SP
	Trombopenia persistente < 100 × 10 ⁹ /l, no relacionada con el tratamiento
	ACA/Ph+, ruta mayor*, bajo tratamiento
Criterios OMS	Blastos 10-19% en SP o MO
	Basófilos ≥ 20% en SP
	Trombopenia persistente < 100 × 10 ⁹ /l, no relacionada con el tratamiento
	ACA/Ph+ bajo tratamiento
	Trombocitosis (> 1.000 × 10 ⁹ /l), resistente a tratamiento
	Incremento de bazo y leucocitosis resistente a tratamiento
Crisis blástica	Definiciones
Criterios ELN	Blastos ≥ 30% en SP o MO
	Enfermedad extramedular, aparte del bazo
Criterios OMS	Blastos ≥ 20% en SP o MO
	Enfermedad extramedular, aparte del bazo
	Acúmulos de blastos en biopsia ósea

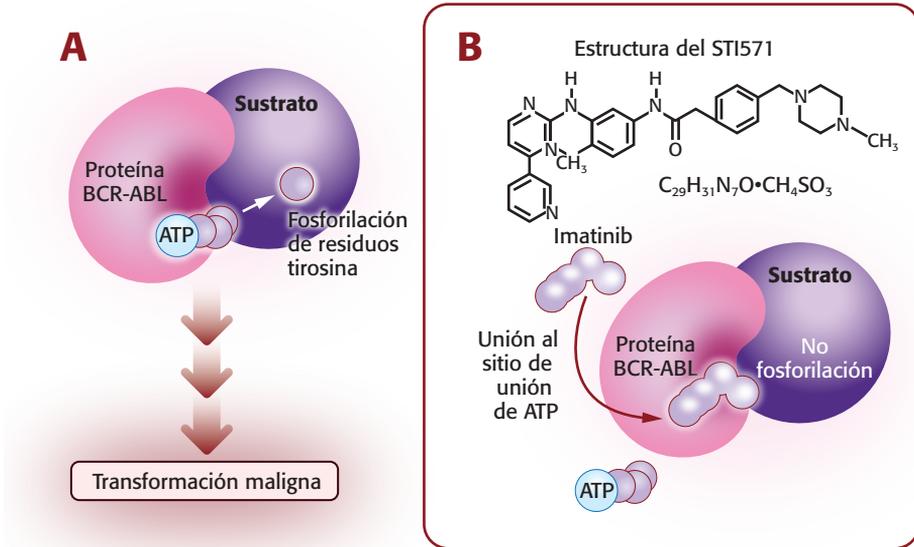
*Ruta mayor: trisomía 8, duplicación Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11), i(17)(q10), trisomía 19, ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).

ACA: anomalías cromosómicas asociadas; ELN: European LeukemiaNet; MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; Ph': cromosoma Filadelfia; SP: sangre periférica.

efectos adversos graves como la infertilidad, el desarrollo de aplasia medular o la fibrosis pulmonar. En los años setenta y ochenta, el fármaco más utilizado en el tratamiento de la LMC fue la hidroxiurea, cuyo mejor perfil de toxicidad permitió prolongar la supervivencia de los pacientes a 5 años, si bien menos del 10% de los pacientes sobrevivían a los 10 años.

Sin embargo, ninguna de estas modalidades terapéuticas permitía obtener respuestas citogenéticas ni modificaba de forma significativa la historia natural de la enfermedad (evolución a CB del 25% de los pacientes cada año a partir del primer año).

No fue hasta finales de los años ochenta cuando el grupo de Houston incorporó



► **Figura 4.** A. La proteína BCR-ABL fosforila los residuos tirosina en el sustrato, activándolo. B. El imatinib bloquea el sitio de unión al trifosfato de adenosina (ATP) e impide la fosforilación del sustrato, bloqueando así el mecanismo patogénico de la transformación maligna.

el primer agente terapéutico capaz de inducir respuestas citogenéticas en una proporción de enfermos con LMC, el interferón alfa (IFN- α). La introducción del IFN- α incrementó significativamente la duración de la FC y la mediana de supervivencia (a más de 6 años), logrando mantener hasta un 25% de pacientes vivos a los 10 años de seguimiento. Con todo, el único tratamiento curativo era el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Con el alo-TPH se logra erradicar el clon neoplásico, y hasta hace poco tiempo ha sido el tratamiento de elección en los pacientes jóvenes con donante HLA compatible y estado general apropiado (véase capítulo 24).

Más recientemente, el conocimiento de las alteraciones moleculares presentes en la LMC ha permitido el diseño de nuevos medicamentos, como el imatinib y otros ITC, que han demostrado una extraordinaria eficacia en esta enfermedad y

han sustituido al alo-TPH y al IFN- α como tratamiento de primera línea. El mecanismo de acción de los ITC se basa en el bloqueo del sitio específico de unión del trifosfato de adenosina (ATP) que tiene la oncoproteína BCR-ABL para fosforilar los sustratos con residuos tirosina. Al realizar este bloqueo, no se produce la fosforilación y se detiene la transmisión de señales responsable del comportamiento tumoral de la célula (**fig. 4**).

De esta forma, el pronóstico de los pacientes con LMC ha cambiado drásticamente tras la incorporación de los ITC a la práctica clínica. En la actualidad podemos afirmar que la supervivencia de los pacientes con LMC se aproxima a la de la población general para sujetos de la misma edad y sexo.

No obstante, existen factores pronósticos al diagnóstico que se han relacionado con una mayor mortalidad relacionada con la LMC, como son:

Tabla IV. Leucemia mieloide crónica. Factores pronósticos

- Anomalías cromosómicas asociadas al cromosoma Filadelfia (Ph')
- Índices pronósticos de riesgo relativo de Sokal y de Hasford (disponibles en: <http://www.icsg.unibo.it/rccalc.asp>)
 - Sokal: se calcula con la siguiente fórmula:

$$0,116 \times (\text{edad en años} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{bazo} - 7,51) + 0,188 \times \\ \times [(\text{plaquetas: } 700)^2 - 0,563] + 0,087 \times (\text{blastos } -2,10) f$$

Valoración: bajo: < 0,8; intermedio: 0,8-1,2; alto: > 1,2

- Hasford: se calcula con la siguiente fórmula:

$$0,666 \text{ si } \geq 50 \text{ años} + (0,042 \times \text{bazo}) + 1,0956 \text{ si plaquetas } \geq 1.500 \times 10^9/l + \\ + (0,584 \times \% \text{ blastos}) + (0,0413 \times \% \text{ eosinófilos}) + 0,20399 \text{ si basófilos } \geq 3\% = \\ = \text{total} \times 100$$

Valoración: bajo: < 780; intermedio: si > 780–≤ 1.480; alto: > 1.480

- *Índices pronósticos de Sokal y de Hasford*: basados en la acumulación de datos clínicos y analíticos, como la edad avanzada, el tamaño del bazo, una cifra alta de plaquetas o un elevado porcentaje de células blásticas en sangre, entre otros (**tabla IV**). Recientemente, un nuevo índice pronóstico, denominado índice EUTOS Long-Term Survival, ha demostrado predecir la supervivencia debida a la LMC, excluyendo otras causas de muerte.
- *Anomalías cromosómicas asociadas a la clona Ph+* (ACA): las ACA, presentes en una minoría de pacientes al diagnóstico, se han correlacionado con un pronóstico desfavorable en pacientes tratados con imatinib, siendo las de peor pronóstico las denominadas *anomalías de la ruta mayor*.
- *Transcrito BCR-ABL1*: los transcritos atípicos son extremadamente infrecuentes, pero parecen asociarse a un peor pronóstico.

A pesar de que la estratificación pronóstica se correlaciona de forma consis-

tente con la respuesta al tratamiento y con la evolución de la enfermedad, las recomendaciones de expertos de la ELN no condicionan la elección de tratamiento de primera línea a ninguno de estos índices pronósticos. No obstante, existen estudios que han mostrado un beneficio clínico del uso de los denominados ITC de segunda generación (ITC2G), de entrada en los pacientes de alto riesgo.

Con todo, el factor pronóstico más importante es la respuesta al tratamiento. En la **tabla V** se muestran los criterios actuales de respuesta (hematológica, citogenética, molecular) al tratamiento según las recomendaciones de la ELN. Resulta lógico deducir que primero se obtiene la respuesta hematológica, después la citogenética y, finalmente, la molecular. También que la respuesta molecular es de más calidad que la citogenética y esta última mejor que la hematológica. El objetivo teórico del tratamiento debería ser alcanzar la respuesta de más calidad lo más pronto posible.

La utilización apropiada de estas técnicas es fundamental para realizar el seguimiento de la enfermedad y llevar

Tabla V. Leucemia mieloide crónica. Definiciones de respuesta al tratamiento

Respuesta hematológica completa

- Leucocitos $< 10 \times 10^9/l$, ausencia de granulocitos inmaduros, basófilos $< 5\%$, desaparición de enfermedad extramedular

Respuesta citogenética

- Completa: ausencia de metafases Ph+ en cariotipo o $< 1\%$ de núcleos *BCR-ABL1*+ en FISH
- Parcial: 1-35% metafases Ph+ en cariotipo
- Menor: 36-65% metafases Ph+ en cariotipo
- Mínima: 66-95% metafases Ph+ en cariotipo
- No respuesta citogenética: $> 95\%$ metafases Ph+ en cariotipo

Respuesta molecular

- Mayor: $\leq 0,1\%$ de transcritos *BCR-ABL1* medidos en IS
- RM grado 4: $\leq 0,01\%$ de transcritos *BCR-ABL1* medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con ≥ 10.000 copias de *ABL* o ≥ 24.000 copias de *GUS*
- RM grado 4,5: $\leq 0,0032\%$ de transcritos *BCR-ABL1* medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con ≥ 32.000 copias de *ABL* o ≥ 77.000 copias de *GUS*
- RM grado 5: $\leq 0,001\%$ de transcritos *BCR-ABL1* medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con ≥ 100.000 copias de *ABL* o ≥ 240.000 copias de *GUS*
- RM completa: clásicamente considerada como transcritos de *BCR-ABL1* no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada. En las últimas recomendaciones de consenso de expertos se aconseja no utilizar este término e incluir las determinaciones indetectables como RM 4, RM 4,5 o RM 5, según las definiciones descritas en los apartados anteriores

FISH: hibridación *in situ* fluorescente; IS: escala internacional.

a cabo las modificaciones terapéuticas que procedan si existe falta de respuesta o progresión. En la **tabla VI** puede verse la secuencia de monitorización según las recomendaciones de expertos de la ELN.

Tratamiento inicial. Inhibidores de las tirosincinasas

Una vez confirmado el diagnóstico de LMC los pacientes deben iniciar tratamiento con uno de los tres ITC aprobados para la primera línea: imatinib, nilotinib o dasatinib. Con la finalidad de identificar precozmente aquellas situaciones en las que el paciente puede estar en alto riesgo de progresión a una

fase avanzada, se han descrito lo que conocemos como *objetivos subrogados de la enfermedad*. Así, todo paciente que inicie el tratamiento con un ITC deberá alcanzar estos objetivos de forma dinámica en el tiempo, y en caso de no alcanzarlos, se deberá proceder a un cambio de estrategia terapéutica. En la **tabla VII** se resumen los criterios actuales de evaluación de la respuesta de la ELN tras el inicio de la primera línea de tratamiento. Se define como *respuesta óptima* aquella que permite anticipar una supervivencia global (SG) del paciente similar a la de la población general, mientras que el fallo al tratamiento indica que la probabilidad de progresión es alta y por tan-

Tabla VI. Monitorización de la respuesta al tratamiento con imatinib

- Hematológica: en el momento del diagnóstico; luego cada 15 días hasta que se alcance la RHC; posteriormente cada 3 meses
- Citogenética: al diagnóstico, a los 3 y a los 6 meses; luego cada 6 meses hasta RCGC. Siempre que se sospeche fallo del tratamiento (resistencia primaria o secundaria) o si aparecen citopenias no explicadas
- Molecular por QRT-PCR: cada 3 meses hasta RMM estable; luego cada 3-6 meses
- Análisis mutacional molecular: cuando exista respuesta subóptima o falta de respuesta, y siempre que haya que cambiar de tratamiento

RCGC: respuesta citogenética completa; RHC: respuesta hematológica completa; RMM: respuesta molecular mayor; QRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real.

Tabla VII. Evaluación de la respuesta global a los inhibidores de las tirosincinasas (recomendaciones de la European LeukemiaNet 2013)

	Respuesta óptima	Alarma	Fallo
Basal	No aplicable	Alto riesgo o ACC/ Ph+ en ruta mayor ¹	No aplicable
3 meses	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤ 10% y/o Ph ≤ 35%	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤ 10% y/o Ph 36-95%	No RHC y/o Ph > 95%
6 meses	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤ 1% y/o Ph 0%	<i>BCR-ABL1</i> IS 1-10% y/o Ph 1-35%	<i>BCR-ABL1</i> IS > 10% y/o Ph > 35%
12 meses	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤ 0,1%	<i>BCR-ABL1</i> IS > 0,1- 1%	<i>BCR-ABL1</i> IS > 1% y/o Ph > 0%
Después, en cualquier momento	<i>BCR-ABL1</i> IS ≤ 0,1%	ACC/Ph (-7 o 7q-)	Pérdida de RHC, RCC, RMM confirmada ² , ACC/Ph+, mutaciones

1. Ruta mayor: trisomía 8, trisomía Ph (der(22)t(9;22)(q34;q11), isocromosoma 17(i(17)(q10)), trisomía 19, ider(22)(q10)(9;22)t(q34;q11). 2. Confirmada en dos determinaciones, de las cuales al menos una con *BCR-ABL1* > 1%.

ACC: alteraciones citogenéticas clonales; IS: escala internacional; RCC: respuesta citogenética completa; RHC: respuesta hematológica completa; RMM: respuesta molecular mayor.

to debe realizarse un cambio de actitud terapéutica. Entre medias, se definen los criterios de alarma (antiguamente *respuesta subóptima*) que obligan a realizar una monitorización estrecha del paciente por existir riesgo de cumplir criterios de fallo al tratamiento en evaluaciones posteriores. Un aspecto controvertido en

estas guías es la incorporación de la respuesta molecular a los 3 meses de tratamiento. Si bien las recomendaciones de la ELN no consideran el no alcanzar una respuesta inferior al 10% a los 3 meses como un criterio de fallo de tratamiento (considerándolo como alarma), las guías de la ESMO (European Society for Me-

dical Oncology) y del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) definen el no alcanzar este objetivo como fallo, recomendando entonces el cambio de tratamiento. En la actualidad existen estudios en marcha que valoran el beneficio de cambio a un ITC2G en pacientes tratados con imatinib que no cumplan este criterio de respuesta precoz.

Los estudios aleatorizados que han comparado el imatinib frente a los ITC2G (nilotinib y dasatinib) no encontraron diferencias en la SG. Sin embargo, tanto el nilotinib como el dasatinib mostraron menores tasas de progresión a fases avanzadas y un incremento significativo en las tasas de respuestas citogenéticas y moleculares, siendo especialmente significativas las diferencias en respuestas moleculares profundas (RM4.5 o de mayor profundidad). De igual modo, se observó que el mayor beneficio del uso de los ITC2G en primera línea de tratamiento frente al imatinib se obtiene en pacientes con índices pronósticos de Sokal o Hasford intermedio y alto.

La causa más importante de fallo al tratamiento con los ITC (tras descartarse el mal cumplimiento en la toma de la medicación) es la aparición de resistencias. La resistencia a los ITC es multifactorial, pero en la mayoría de los casos se debe a mutaciones que alteran el dominio de unión de los ITC a la proteína BCR-ABL. Algunas mutaciones confieren resistencia al imatinib pero no a los ITC2G. La mutación T315I es únicamente sensible a ponatinib. En caso de no obtener una respuesta óptima o de pérdida de respuesta, debe realizarse un estudio de mutaciones, dado que la aparición de algunas de estas puede dirigir el tratamiento en función de la sensibilidad a los ITC disponibles.

Los pacientes diagnosticados en FA deben iniciar el tratamiento con ITC (preferiblemente con ITC2G), y ha de

realizarse un seguimiento estrecho por presentar mayores probabilidades de fallo de tratamiento. En los pacientes diagnosticados en CB estará indicado el alo-TPH, con un tratamiento previo con ITC y/o quimioterapia para reducir la masa tumoral.

Tratamiento de segunda y posteriores líneas

Cuando se constata un fallo al tratamiento de primera línea debe procederse al cambio de fármaco, tras contrastar si ha habido una adecuada toma de la medicación inicial y la ausencia de interacciones farmacológicas que pudieran disminuir los niveles plasmáticos del ITC.

En caso de tratamiento inicial con imatinib, los fármacos indicados en segunda línea serán nilotinib y dasatinib. Si nilotinib y dasatinib no se consideran una opción adecuada para el paciente, bosutinib, un nuevo ITC2G, ha demostrado ser también una opción eficaz y segura. El estudio mutacional en pacientes con fallo al tratamiento es imprescindible, ya que puede ayudarnos en la toma de decisión acerca del fármaco más adecuado como rescate.

En caso de fallo al tratamiento con un ITC2G, los resultados de eficacia tras el cambio a otro ITC2G no son muy satisfactorios. En este grupo de mal pronóstico parece que los pacientes se beneficiarían del tratamiento con ponatinib, dado que es el ITC más potente disponible, si bien se asocia a una tasa elevada de complicaciones cardiovasculares cuando se usa a la dosis actualmente aprobada. En este sentido, están en curso ensayos clínicos para evaluar la eficacia y toxicidad de ponatinib a una dosis menor.

Las últimas recomendaciones de la ELN aconsejan el alo-TPH en pacientes con fallo a ITC2G o con la mutación T315I. Sin embargo, la actualización de

los estudios con ponatinib en estos grupos de pacientes evidencia que la mayoría de los que alcanzan una respuesta óptima (que se sitúa en torno al 65%) mantienen la respuesta a largo plazo, por lo que la indicación del trasplante en estos pacientes es controvertida a día de hoy.

En la **tabla VIII** se expone un algoritmo de aproximación terapéutica para las diferentes fases de la LMC.

La falta de eficacia no es el único problema que debemos afrontar en el manejo de los pacientes con LMC, dado que los ITC, al igual que cualquier otro grupo de fármacos, no están exentos de efec-

tos adversos. Afortunadamente, el porcentaje de pacientes que sufre efectos adversos graves relacionados con la medicación (y que obliga al cambio de tratamiento) es bajo (en torno al 10-15%), pero los leves-moderados son más frecuentes. Estos últimos no solo afectarán la calidad de vida de nuestros pacientes, sino que también pueden condicionar la correcta toma de la medicación. Los efectos secundarios más frecuentes del imatinib son los edemas, los calambres, la intolerancia digestiva, los dolores osteomusculares y la erupción cutánea. Los ITC2G pueden producir citopenias y, raramente, trastornos de la conducti-

Tabla VIII. Leucemia mieloide crónica. Algoritmo de tratamiento

Fase crónica

- Primera línea¹:
 - Imatinib 400 mg/día
 - Nilotinib 300 mg/12 horas
 - Dasatinib 100 mg/día
- Segunda línea:
 - Si el tratamiento de primera línea ha sido imatinib, pasar a nilotinib 400 mg/12 horas o dasatinib 100 mg/día
 - Si el tratamiento de primera línea ha sido un ITC2G, puede utilizarse otro ITC2G o ponatinib²
 - Si hay progresión a FA/CB, alo-TPH en pacientes candidatos tras tratamiento con ITC2G o ponatinib +/- quimioterapia
 - Si aparece mutación T315I, ponatinib +/- alo-TPH
- Tercera línea:
 - ITC2G o ponatinib² +/- alo-TPH en pacientes candidatos

Fase acelerada

ITC (preferiblemente ITC2G) con monitorización estrecha. En caso de no respuesta óptima, alo-TPH en pacientes candidatos

Crisis blástica

Alo-TPH en pacientes candidatos precedido por ITC2G +/- quimioterapia

1. Los ITC2G (nilotinib y dasatinib), en primera línea de tratamiento, han demostrado beneficio frente a imatinib en una mayor tasa de RCC y RM profundas, con menor incidencia de progresión a fases avanzadas. 2. Ponatinib, tras fallo a ITC2G, ha mostrado tasas superiores de RCC y menor progresión a fases avanzadas que el tratamiento con otros ITC2G.

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; CB: crisis blástica; FA: fase de aceleración; ITC: inhibidores de la tirosinasa; ITC2G: ITC de segunda generación; RCC: respuesta citogenética completa; RM: respuestas moleculares.

vidad cardiaca. El dasatinib se asocia a la aparición de derrames pleurales (en un 30% aproximadamente) y, de forma muy excepcional, a hipertensión pulmonar. El nilotinib puede producir alteraciones en los niveles de lipasa sérica y en las pruebas funcionales hepáticas, e incrementar el riesgo de complicaciones cardiovasculares isquémicas (un 10% a los 5 años, aproximadamente). Esta incidencia aumentada de eventos cardiovasculares parece estar en relación con la dosis y la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular. El bosutinib produce diarrea autolimitada en un alto porcentaje de pacientes (80% aproximadamente), cuya patogénesis se desconoce por el momento. El ponatinib se ha relacionado con un incremento importante de eventos cardiovasculares (un 25% aproximadamente).

Hasta el momento, las recomendaciones de expertos han venido aconsejando mantener el tratamiento de forma indefinida debido al elevado riesgo de pérdida de respuesta tras su suspensión. Sin embargo, la evidencia acumulada en ensayos clínicos controlados de suspensión del tratamiento en pacientes con respuesta molecular profunda y mantenida muestra que alrededor de la mitad de ellos no recaen. Esto sugiere la posibilidad de curación de la LMC con ITC en una proporción de pacientes, si bien es necesario un mayor seguimiento para confirmar esta hipótesis. Por otro lado, la reintroducción precoz del tratamiento en los pacientes que pierden la respuesta permite, en la gran mayoría de los casos, alcanzar el grado de respuesta previo a la suspensión de la terapia. Dado que aún es necesario responder a importantes preguntas, como cuáles deben ser los criterios mínimos de respuesta antes de la suspensión del tratamiento o cuándo reinstaurarlo en caso de pérdida de respuesta, la discontinuación del

tratamiento no se recomienda aún en la práctica clínica general, pero puede contemplarse en casos individuales (intento de concepción, efectos secundarios importantes, deseo explícito del paciente adecuadamente informado).

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El alo-TPH es el único tratamiento que ha demostrado ser curativo de la LMC y, por ello, ha sido el de elección en los enfermos jóvenes hasta la aparición de los ITC. La utilización de dosis mieloablativas de radioterapia y/o quimioterapia, seguidas de la infusión de progenitores hematopoyéticos de un donante sano HLA compatible, permite la erradicación del clon leucémico y el restablecimiento de una hematopoyesis normal. Además, las células inmunológicamente competentes del donante ejercen un efecto inmune antileucémico que elimina la enfermedad residual y previene la recaída. Los resultados del alo-TPH de hermano HLA compatible indican que más del 50% de los pacientes trasplantados en FC están libres de enfermedad a los 15 años, cifra que desciende al 20% si el trasplante se realiza en fases avanzadas de la LMC. Desafortunadamente, la mortalidad relacionada con el alo-TPH (MRT) es elevada, debido principalmente a infecciones y a la enfermedad del injerto contra el receptor. En este sentido, el European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) desarrolló un índice pronóstico (EBMT Risk Score) que permite estimar el riesgo de MRT, lo que resulta útil a la hora de indicar el trasplante (**tabla IX**).

Las recaídas hematológicas tras el alo-TPH (reaparición de la FC en la mayoría de los casos) vienen precedidas por el hallazgo de células Ph' en el cariotipo (recaída citogenética) y, aún antes, por

Tabla IX. Leucemia mieloide crónica. Factores de riesgo para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (puntuación del European Group for Blood and Marrow Transplantation)

Factor de riesgo	Puntuación
Fase de la enfermedad	Fase crónica: 0 Fase acelerada: 1 Fase blástica: 2
Edad	< 20 años: 0 20-40 años: 1 > 40 años: 2
Tiempo desde el diagnóstico al TPH	< 1 año: 0 > 1 año: 1
Tipo de donante	Hermano HLA idéntico: 0 Otros: 1
Sexo del donante-receptor	Donante mujer/receptor varón: 1 Resto: 0

Riesgo bajo: 0-2 puntos (17% MRT); riesgo intermedio: 3-4 puntos (50% MRT); riesgo alto: 5-6 puntos (70% MRT).

HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

la detección de *BCR-ABL* mediante técnicas moleculares (recaída molecular). La infusión de linfocitos del mismo donante es muy eficaz en esta situación, particularmente cuando se realiza en pacientes con recaída citogenética o molecular (véase capítulo 24).

Cabe reseñar que los resultados del alo-TPH han mejorado en los últimos años. Además, existen nuevas modalidades de trasplante (utilización de progenitores de sangre periférica, acondicionamientos de intensidad reducida) que permiten su realización en pacientes con comorbilidades y edad más avanzada. Con todo, los excelentes resultados obtenidos con los ITC hacen que el alo-TPH sea una opción de rescate para aquellos pacientes en los que no se alcance una respuesta adecuada con aquellos o progresen a fases avanzadas (tabla VIII).

Otros fármacos útiles

La hidroxiurea se continúa utilizando durante cortos periodos de tiempo hasta la confirmación del diagnóstico por técnicas citogenéticas o moleculares, así como para disminuir las leucocitosis extremas ($200-300 \times 10^9/l$); en caso de síntomas de leucostasis está indicada la leucocitoaféresis por medio de separadores celulares en combinación con la hidroxiurea.

El IFN- α es una buena opción en las pacientes embarazadas, en las que los ITC están contraindicados, o excepcionalmente en enfermos de bajo riesgo en los que no se pueden administrar dichos fármacos a consecuencia de comorbilidades o tratamientos concomitantes.

Durante el periodo inicial del tratamiento los pacientes suelen tener hiperuricemia o hiperuricosuria. Para evitar los

problemas renales ocasionados por estas y otras alteraciones metabólicas debidas al exceso de destrucción celular se debe mantener una buena hidratación y administrar alopurinol.

LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÓNICA

Es una enfermedad mieloproliferativa muy rara que se caracteriza por una leucocitosis neutrofílica mantenida en la sangre periférica e hiperplasia mieloide en la médula ósea a expensas de granulocitos maduros. El resto de las líneas es normal en número y morfología. La enfermedad se da en pacientes mayores de 60 años y cursa con hepatoesplenomegalia. También existe tendencia al sangrado cutaneomucoso en un tercio de los casos.

El diagnóstico se realiza por la aparición de leucocitosis mantenida ($\geq 25 \times 10^9/l$) con neutrofilia mayor del 80% y de hiper celularidad neutrofílica en la médula ósea sin aumento de blastos, ni fibrosis ni displasia, y esplenomegalia. El estudio citogenético es normal en el 90% de los pacientes, y en el resto de los casos se han observado anomalías clonales frecuentes en las hemopatías mieloides, como la +8, +9, +21, del(20q), del(11q) y del(12p). Por el contrario, la mayoría de los pacientes (más del 80%) presenta mutaciones activadoras en el gen del receptor del factor de crecimiento de colonias granulocíticas (*CSF3R*), que constituyen un marcador específico de esta entidad. En ausencia de esta alteración molecular, el diagnóstico requiere la exclusión de causas fisiológicas de neutrofilia como los procesos inflamatorios, infecciosos o tumorales (**tabla X**). Conviene recordar que posteriormente se detectó que hasta el 20% de los pacientes inicialmente diagnosticados de esta enfermedad tenían una neoplasia oculta,

particularmente un mieloma múltiple, lo que indica la necesidad de realizar estudios continuados en el tiempo.

Asimismo, es obligado excluir el resto de NMP y los síndromes mielodisplásicos. Así, las alteraciones específicas de otras NMP, como el cromosoma Ph' o las mutaciones de *JAK2* o *PDGFR* descalifican el diagnóstico de leucemia neutrofílica crónica.

La enfermedad tiene un curso crónico, pero la supervivencia es variable, oscilando entre 6 meses y 20 años. Algunos pacientes evolucionan a mielodisplasia y leucemia aguda.

El tratamiento convencional consiste en la administración de hidroxiurea o IFN- α a los pacientes con alto grado de mieloproliferación. En la actualidad, se está evaluando la eficacia terapéutica de los inhibidores de *JAK2* en esta enfermedad, dado que las mutaciones de *CSF3R* activan la vía de señalización de *JAK-STAT*. El alo-TPH puede ser una opción en los pacientes más jóvenes con signos de transformación.

LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÓNICA

La leucemia eosinofílica crónica (LEC) es una neoplasia mieloproliferativa de etiología desconocida en la que la proliferación clonal de progenitores eosinófilos determina un aumento persistente de eosinófilos en la médula ósea, en la sangre y en los tejidos periféricos.

El recuento absoluto de eosinófilos debe ser de $1,5 \times 10^9/l$ o mayor. Para realizar el diagnóstico, es necesaria la evidencia de clonalidad en la línea mieloide o un aumento de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea (< 20%), y haber descartado otras entidades definidas por la OMS que pueden cursar también con eosinofilia intensa (**tabla X**). En especial, es importante identificar

**Tabla X. Otras neoplasias mieloproliferativas
(Organización Mundial de la Salud)**

Leucemia neutrofilica crónica

- Sangre periférica:
 - Leucocitosis $\geq 25 \times 10^9/l$
 - Neutrofilia $\geq 80\%$
 - Mieloblastos $< 1\%$
 - Monocitos $< 1 \times 10^9/l$
 - Sin displasia
- Médula ósea:
 - Hiperplasia neutrofilica
 - Mieloblastos $< 5\%$
- Descartar otras NMP de la OMS
- Presencia de mutaciones de *CSF3R*

En ausencia de mutación de *CSF3R*:

- Neutrofilia mantenida (> 3 meses)
- Esplenomegalia
- Exclusión de neutrofilia reactiva (infección, inflamación, neoplasias, gammapatía)
- Demostración de clonalidad en la línea mieloide

Leucemia eosinofílica crónica

- Eosinofilia $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Blastos en SP o MO $< 20\%$
- Ausencia de inv(16) o t(16;16) u otra evidencia de leucemia aguda mieloide
- Ausencia de cromosoma Filadelfia
- Ausencia de reordenamientos de *PDGFR*, *FGFR1* y *PCM1-JAK2*
- Sin evidencia de NMP o SMD de la OMS

Si el paciente presenta eosinofilia pero no cumple estos criterios, el diagnóstico puede ser:

- Eosinofilia reactiva
- Hiper eosinofilia de significado incierto
- Síndrome hiper eosinofílico idiopático
- Neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y reordenamiento de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* o *PCM1-JAK2*

CSF3R: receptor del factor de crecimiento de los granulocitos; *FGFR1*: receptor 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos; MO: médula ósea; NMP: neoplasia mieloproliferativa; OMS: Organización Mundial de la Salud; *PDGFR*: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SMD: síndrome mielodisplásico; SP: sangre periférica.

las neoplasias mieloides con eosinofilia asociadas a los reordenamientos de *PDGFR-α* (cromosoma 4q12), *PDGFR-β* (cromosoma 5q33) y *FGFR1* (cromosoma 8p11), dado que suelen cursar de forma agresiva y son susceptibles de un tratamiento específico dirigido frente a dichas dianas. Aunque no hay información precisa, se ha descrito que alrededor de un 10-20% de los pacientes con hiper eosinofilia no reactiva tienen un reordenamiento de los genes anteriormente mencionados.

Si es imposible probar la clonalidad mieloide por técnicas citogenéticas y/o moleculares, y no hay blastosis pero sí hay daño tisular, se aconseja utilizar el término *síndrome hiper eosinofílico*

idiopático; si no hay daño tisular, el término será *hiper eosinofilia idiopática o de significado incierto*. La distinción entre estas enfermedades es difícil, por lo que su verdadera incidencia no está clara, aunque son raras (**tabla X**). Por el contrario, la eosinofilia reactiva es muy frecuente en la práctica clínica.

No existen anomalías citogenéticas o moleculares específicas de la LEC. El diagnóstico definitivo requiere la exclusión de todas las causas de eosinofilia reactiva, derivada de la liberación anormal en la sangre o los tejidos de citocinas eosinopoyéticas como la interleucina (IL) 3 y 5 o factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (véase *tabla XI, capítulo 10*).

La enfermedad tiene un curso clínico variable, con pacientes que viven estables durante décadas con síntomas leves y otros casos que progresan rápidamente a leucemia aguda. Es frecuente la afectación del estado general, con febrícula, tos, disnea, mialgias, prurito y diarrea. La infiltración tisular de los eosinófilos y la liberación de citocinas, enzimas y otras proteínas de sus gránulos son la base patogénica del daño de los tejidos, particularmente del corazón, de los pulmones, del sistema nervioso central, de la piel y del tubo digestivo. En el corazón, la infiltración eosinófila puede ocasionar fibrosis endomiocárdica y cardiomiopatía restrictiva. Tampoco es rara la fibrosis valvular, que facilita la formación de trombos intracardiacos y de embolismos muy graves. Otras manifestaciones habituales son las alteraciones del sistema nervioso central y la neuropatía periférica, la clínica pulmonar derivada de los infiltrados a ese nivel y la sintomatología reumatoide. Menos del 10% de los casos están asintomáticos en el momento del diagnóstico, el cual se realiza al identificar la eosinofilia en un hemograma de control.

El tratamiento de las hipereosinofalias debe individualizarse. El curso clínico es muy heterogéneo y no se ha demostrado una correlación directa entre los niveles de eosinófilos en sangre y el daño tisular. El pronóstico depende del daño orgánico, sobre todo a nivel cardiaco, y del riesgo de transformación a leucemia o linfoma. En primer lugar, debe evaluarse si el paciente presenta alguna alteración molecular susceptible de un tratamiento con inhibidores de tirosincinasas. Así, las hemopatías con reordenamiento de *PDGFR- α* o *PDGFR- β* responden muy bien al tratamiento con imatinib. En ausencia de diana molecular, el tratamiento inicial suelen ser los corticoides o la hidroxiurea, esta última para las formas más mieloproliferativas. Otras opciones

para los casos resistentes son el IFN- α , el imatinib (durante un periodo de prueba corto), el mepolizumab (anticuerpo frente a la IL-5) y el alo-TPH.

MASTOCITOSIS

Este término define las proliferaciones neoplásicas clonales de mastocitos con mutaciones puntuales del gen *KIT*. La mastocitosis se caracteriza por la presencia de agregados multifocales compactos o infiltrados de mastocitos anómalos. La enfermedad es muy heterogénea e incluye desde lesiones en la piel que desaparecen espontáneamente hasta neoplasias altamente invasivas que provocan fallo multiorgánico y muerte precoz. La enfermedad se da a cualquier edad. La mastocitosis cutánea aparece fundamentalmente en niños y se caracteriza por la presencia de lesiones maculopapulosas pigmentadas, que al contacto producen un gran prurito y urticaria debido a la liberación de histamina por los mastocitos (signo de Darier). La mastocitosis sistémica se caracteriza por la afectación de al menos un órgano extracutáneo con o sin implicación dérmica. Las manifestaciones clínicas son variables y derivadas de la infiltración tisular por mastocitos y de la liberación de histamina y otros mediadores químicos a la sangre, que pueden producir dolor abdominal, diarrea, hipotensión, síncope, taquicardia, sudoración profusa, sofocos o síntomas respiratorios. En la exploración física pueden existir hepatoesplenomegalia y adenopatías.

No es rara la aparición de anemia, leucocitosis y eosinofilia, y pueden verse lesiones osteoescleróticas y osteolíticas en la pelvis y en huesos largos.

El diagnóstico es histológico y requiere la demostración de infiltración por mastocitos, con su morfología típica, positivos para CD117 (*KIT*), CD2 y CD25. La triptasa sérica está elevada.

El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos, pero las formas agresivas se asocian a una supervivencia de meses pese al tratamiento con quimioterapia. La detección de la mutación del gen *KIT* en mastocitos exclusivamente confiere mejor pronóstico que cuando también se detecta en otras líneas celulares (mieloides o linfoides). Deben evitarse los fármacos y otros agentes que puedan provocar la liberación de mediadores, y si esta ocurre, deben emplearse antihistamínicos e incluso esteroides o epinefrina en los ca-

sos más graves con anafilaxia. En las formas agresivas con síntomas invalidantes está indicado el tratamiento citorreductor, generalmente con IFN- α (combinado con prednisona) o cladribina. Recientemente se han referido resultados prometedores con midostaurina, un inhibidor de tirosininasas activo frente a la forma mutada de *KIT* más frecuente en las mastocitosis (D816V).

La consideración extensa de esta enfermedad queda fuera de los objetivos de este capítulo.

13

POLICITEMIA VERA

R. Pérez López, J. M. Moraleda Jiménez

Introducción. Patogenia. Características clínicas. Hallazgos de laboratorio. Diagnóstico y diagnóstico diferencial. Tratamiento. Evolución y pronóstico

INTRODUCCIÓN

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa consecuencia de la proliferación clonal de una célula madre pluripotencial, que presenta en la mayoría de los casos mutaciones en el gen *JAK2*, y que se caracteriza por un aumento en la producción de glóbulos rojos (poliglobulia), lo que determina una elevación paralela de la hemoglobina y el valor del hematocrito.

Su etiología es desconocida, aunque puede existir una cierta predisposición genética, y también se ha sugerido su relación con la exposición a radiaciones ionizantes y tóxicos ambientales.

La PV suele comenzar en la sexta década de la vida, aunque un pequeño porcentaje de pacientes son más jóvenes. Su incidencia anual oscila entre 3 y 6 casos por cada 100.000 habitantes/año, pero es inferior en determinadas zonas geográficas.

La enfermedad es de evolución lenta, y actualmente se reconocen tres estadios evolutivos: la fase prepolicitémica, la fase de estado y una fase acelerada o terminal.

PATOGENIA

Estudios de la enzima glucosa-6-fosfatasa deshidrogenasa han establecido que la PV es una neoplasia de origen clonal que afecta a la célula progenitora pluripotencial hematopoyética.

El incremento en la producción de glóbulos rojos es independiente del mecanismo fisiológico que regula la eritropoyesis y ocasiona un aumento de la masa eritrocitaria. Contrariamente a lo que ocurre en cultivos *in vitro* de médula ósea normal, los cultivos medulares de pacientes con PV presentan diferenciación eritroide (aparición de unidades formadoras de colonias eritroides grandes y abundantes y pequeñas y escasas), sin necesidad de añadir eritropoyetina. Por otra parte, el nivel plasmático de eritropoyetina está siempre disminuido en la PV, mientras que en otras causas de poliglobulia se encuentra normal o aumentado.

Actualmente se conoce que la ventaja proliferativa del clon patológico es debida a la mutación V617F en el exón 14 del gen *JAK2*, que ocasiona la codificación de

una proteína JAK2 con actividad tirosinasa constitutiva, y que está presente en el 95% de los pacientes con PV y en el 50% de aquellos con otras neoplasias mieloproliferativas. La mutación V617F de JAK2 se ha detectado tanto en los precursores maduros como en las células progenitoras pluripotentes; por tanto, la ventaja proliferativa afecta no solo a la línea eritroide sino también a la mieloide y a la megacariocítica. Sin embargo, el porcentaje de células mutadas varía según la neoplasia mieloproliferativa, lo que explicaría la variabilidad entre ellos.

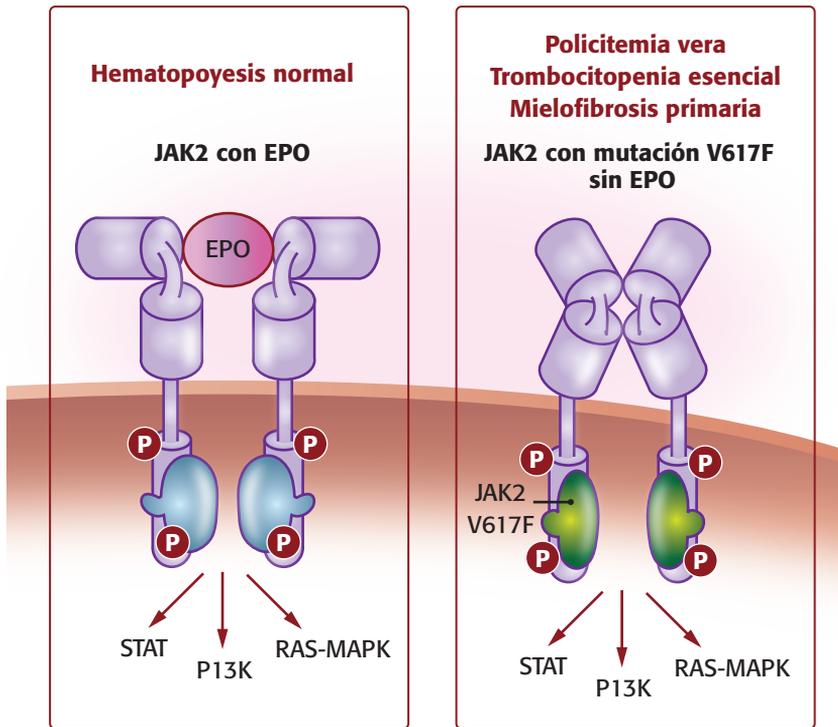
La proteína JAK2 es intracelular e interviene en las vías de señalización intracelular. En condiciones fisiológicas permanece desfosforilada sin que se transmita ninguna señal al interior celular. Cuando la eritropoyetina se une a su receptor (R-EPO) se produce una dimerización del receptor y la fosforilación de la proteína JAK2. Una vez activada, JAK2 activa a su vez una serie de proteínas que intervienen en la cascada de señalización al núcleo celular, incluyendo factores de transcripción como la familia STAT, la vía PI3K/Akt o la vía Ras/Raf/MAPK. Todas estas señales llegan al núcleo y favorecen la transcripción de genes que determinan un aumento en la proliferación celular. Cuando la proteína JAK2 alberga la mutación V617F, permanece fosforilada en ausencia de ligando, lo que da como resultado una activación continua de las vías de transmisión de señales. Como la mutación se produce en un progenitor hematopoyético indiferenciado, se origina un estímulo de las tres series, ya que la proteína JAK2 está implicada en la transmisión de señales de la eritropoyetina, del factor de crecimiento granulocítico y de la trombopoyetina (**fig. 1**). Además de la mutación V617F, en un pequeño porcentaje de casos se han detectado otras mutaciones en el exón 12 del gen *JAK2*, con un significado patogénico similar.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El comienzo de la enfermedad es insidioso y lento. Los hallazgos clínicos están ocasionados por el aumento de la masa eritrocitaria y, en consecuencia, síntomas de hipertensión y anomalías vasculares. Es frecuente el síndrome de hiperviscosidad, caracterizado por sensación de plenitud en la cabeza, cefaleas, mareos, visión borrosa, acúfenos, vértigo y parestesias. La hiperviscosidad y la hipervolemia ocasionan también disnea de esfuerzo, ortopnea y cansancio. No son raras las manifestaciones de metabolismo acelerado, como sudoración profusa, pérdida de peso y ataques de gota. El prurito, a menudo exacerbado tras un baño de agua caliente, es un dato muy significativo y frecuente. También pueden observarse síntomas de úlcera péptica. Estas dos peculiaridades clínicas se han relacionado con el aumento de basófilos y de histamina sérica.

Hasta el 30% de los pacientes presentan episodios tromboticos venosos o arteriales a lo largo de su evolución, y estos últimos son la complicación más importante. Las trombosis venosas profundas o los infartos de miocardio o cerebrales pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Los episodios tromboticos que se producen en territorios inusuales, como la trombosis mesentérica, la trombosis en territorio portal o esplénico y el síndrome de Budd-Chiari, deben hacer sospechar el diagnóstico de PV y pueden, incluso, anteceder a una fase abierta de la enfermedad. En algunos pacientes pueden darse crisis de dolor intenso, quemazón y enrojecimiento en los pies y en las manos (crisis de eritromelalgia). Están producidas por la oclusión de los pequeños vasos, y suelen darse con más frecuencia en los pacientes con trombocitemia esencial (*véase capítulo 14*).

Los fenómenos hemorrágicos tampoco son infrecuentes y suelen afectar al



► **Figura 1.** La proteína JAK2 normalmente se activa cuando se une el ligando natural (eritropoyetina, trombopoyetina). La mutación V617F de JAK2 determina una activación permanente de la transmisión de señales, sin necesidad de que se produzca la unión del ligando. EPO: eritropoyetina.

tubo digestivo, a veces complicando una úlcera péptica, que, como hemos visto, es habitual en estos pacientes.

En la exploración física, es llamativa la rubicundez facial de los pacientes, lo que les da un aspecto de “facies roja”, no cianótica, con sufusión conjuntival y dilatación de los vasos de la retina. En más de dos tercios de los pacientes se observa una moderada esplenomegalia y el hígado es palpable en la mitad de los casos (**tabla I**).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Hemograma

- El recuento de glóbulos rojos suele ser superior a $6 \times 10^{12}/l$, la hemoglo-

lina superior a 18,5 g/dl en los hombres y a 16,5 g/dl en las mujeres, y el valor del hematocrito suele estar por encima del 55,5% y el 49,5%, respectivamente, aunque con frecuencia superan el 60%. Los hematíes son normocrómicos y normocíticos, aunque si existe déficit de hierro por sangrado pueden ser microcíticos. Los reticulocitos suelen estar normales, o aumentados en caso de sangrado.

- Los leucocitos están moderadamente elevados ($11-20 \times 10^9/l$) a expensas de los neutrófilos, y en menor medida de basófilos y eosinófilos.
- Existe una trombocitosis que oscila entre 400 y $800 \times 10^9/l$ en más de la mitad de los pacientes. Se han

Tabla I. Características clínicas de la policitemia vera

Síntomas	Frecuencia	Características
Inespecíficos	Hasta el 50%	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito generalizado (aumenta tras baño de agua caliente, síntoma muy sugestivo de PV) • Sudación, astenia, pérdida de peso, gota, molestias gástricas
Neurológicos	Hasta el 60%	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleas, parestesias, vértigo, torpeza mental, alteraciones visuales, isquemias, infartos y hemorragias cerebrales
Trombóticos	20-30% antes del diagnóstico 40-60% a los 10 años	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriales: ictus, IAM, claudicación intermitente • Venosos: episodios trombóticos en extremidades o abdominales (portal, esplénica, mesentérica, síndrome de Budd-Chiari) • Principal causa de muerte en estos pacientes
Hemorrágicos	20-30% Causa de muerte 3%	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis, gingivorragias • Hemorragias gastrointestinales, a veces desencadenadas por toma de antiagregantes
Insuficiencia vascular periférica	Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Enrojecimiento o cianosis en dedos; eritromelalgia • Dolor de reposo en pies y piernas (empeora por la noche)
Exploración física	Variable 30-60% 20-50% Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Eritrosis facial y conjuntival • Esplenomegalia • Hepatomegalia • Dilatación de los vasos de la retina; HTA

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; PV: policitemia vera.

descrito anomalías cualitativas de las plaquetas como ausencia de la primera onda de la agregación inducida por la adrenalina.

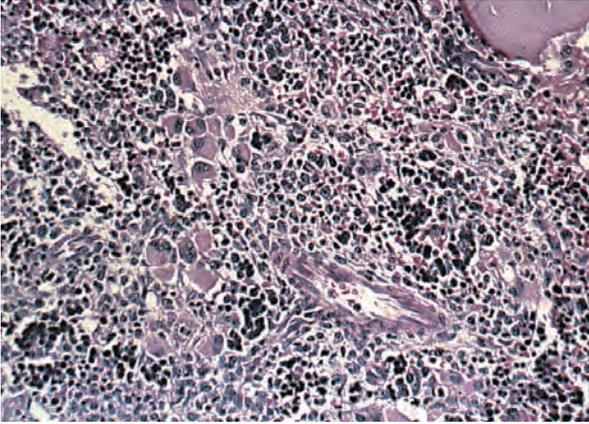
Masa eritrocitaria o volumen total de glóbulos rojos

La determinación del volumen eritrocitario, o masa eritrocitaria, se realiza por medio de técnicas de radioisótopos utilizando el cromo 51. En la PV es característico el aumento de la masa eritrocitaria (eritrocitosis) al menos un 25% por encima de la media del valor normal. Los niveles suelen ser superiores a 36 ml/kg

de peso en los hombres y a 32 ml/kg en las mujeres. A efectos prácticos, se puede considerar que la masa eritrocitaria está por encima de estos niveles si el hematocrito es superior al 60%.

Médula ósea

La biopsia de médula ósea es característicamente hipercelular, con aumento de las tres líneas hematopoyéticas (panmielosis), aunque es más prominente el aumento de los precursores eritroides y de los megacariocitos, que presentan núcleos hiperlobulados y tienden a formar acúmulos cerca de las trabéculas óseas



► **Figura 2.** Médula ósea de policitemia vera en la que se aprecia una gran hiperplasia celular con acúmulos de eritoblastos y megacariocitos.

(**fig. 2**). El porcentaje de mieloblastos no está aumentado, y la tinción de reticulina es normal en el momento del diagnóstico, aunque va incrementándose conforme avanza la enfermedad. Los depósitos medulares de hierro están vacíos.

Otras pruebas

- Presencia de la mutación V617F en el gen *JAK2* determinada por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en más del 90% de los pacientes.
- Los niveles de eritropoyetina sérica están disminuidos.
- Los niveles de ferritina suelen estar descendidos, por agotamiento de los depósitos de hierro.
- Aumento de la concentración sérica de vitamina B₁₂ y de su capacidad de fijación.
- El ácido úrico y la lactatodeshidrogenasa (LDH) están elevados.
- Crecimiento espontáneo de colonias eritroides *in vitro*, sin añadir eritropoyetina.
- La fosfatasa alcalina granulocítica (FAG) está elevada.
- La saturación arterial de oxígeno es normal.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los criterios diagnósticos actualmente admitidos son los de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ha sido modificada en 2016, y que se exponen en la **tabla II**. Además del aumento de la hemoglobina por encima de 16,5 g/dl en los hombres y de 16 g/dl en las mujeres, los estudios clave para el diagnóstico son la presencia de la mutación V617F del gen *JAK2*, una cifra de eritropoyetina sérica disminuida y una médula ósea con proliferación trilineal.

El diagnóstico diferencial se establece con otras neoplasias mieloproliferativas (véase **tabla II** y **texto del capítulo 12**) y con otras causas de poliglobulia (**fig. 3**), y resulta sencillo si se dispone de las técnicas adecuadas, ya que en la poliglobulia secundaria no se dan todos los criterios arriba indicados. Si no están disponibles dichas técnicas, se pueden establecer aproximaciones basadas en datos clínicos y otras pruebas más sencillas, que en la mayoría de los casos nos orientarán al diagnóstico preciso (**tabla III**).

La poliglobulia secundaria (a hipoxia tisular o a secreción inadecuada de eritropoyetina) es mucho más frecuente que la

Tabla II. Criterios diagnósticos de la policitemia vera (Organización Mundial de la Salud, 2016)

Criterios diagnósticos mayores

- Hb > 16,5 g/dl en hombres, > 16 g/dl en mujeres; o hematocrito > 49% en hombres, > 48% en mujeres; o aumento del volumen eritrocitario > 25% del normal
- Biopsia de médula ósea hiper celular con proliferación trilineal con megacariocitos maduros pleomorfos (diferentes tamaños)
- Presencia de la mutación V617F del gen *JAK2* o mutación del exón 12 del gen *JAK2*

Criterios diagnósticos menores

- Niveles de eritropoyetina sérica inferiores al rango de la normalidad

El diagnóstico se establece con la presencia de los tres criterios mayores o los dos primeros mayores y el criterio menor.

El criterio de la biopsia de médula ósea no se necesita en los casos en que la Hb es > 18,5 g/dl en hombres (hematocrito > 55,5%) y > 16,5 g/dl en mujeres (hematocrito > 49,5%), si el criterio de la mutación del gen *JAK2* y el criterio menor están presentes.

Hb: hemoglobina.

primaria o PV. Su diagnóstico diferencial suele ser claro, en la medida en que la clínica de la enfermedad subyacente en las secundarias es evidente (bronquitis crónica, cardiopatías congénitas, tumores, etc.). Por otra parte, la disminución de la saturación arterial de oxígeno es concluyente de hipoxemia. Además, la cifra de leucocitos y plaquetas no está elevada y no suele existir esplenomegalia.

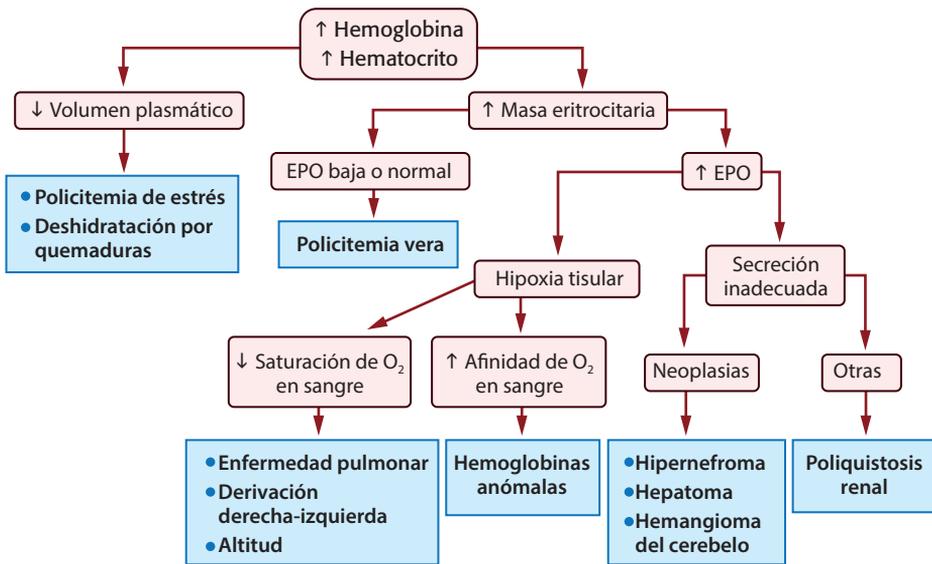
Si la saturación de oxígeno es normal, la realización de una electroforesis de hemoglobina, junto con la historia familiar, ayudará a establecer el diagnóstico de una hemoglobinopatía. Asimismo, una ecografía renal descartará la existencia de tumores o quistes en esa zona. El examen de la médula ósea y la concentración de vitamina B₁₂ sérica y su capacidad de fijación son útiles en los casos poco claros, así como la determinación de eritropoyetina sérica y de la mutación V617F del gen *JAK2*.

La policitemia relativa o eritrocitosis espúrea (masa eritrocitaria normal pero volumen plasmático disminuido) incluye un síndrome denominado *policitemia*

de estrés o *síndrome de Gainsböck*, que habitualmente cursa con una ligera elevación del hematocrito (54-60%). Se da en individuos de mediana edad, obesos, levemente hipertensos y con historia de cansancio, ansiedad y cefalea. Habitualmente son muy fumadores. Algunos autores postulan que en los fumadores el monóxido de carbono inhalado sería la causa de la enfermedad, al dar lugar a la producción de carboxihemoglobina, que dificulta la liberación de oxígeno, lo que, por otra parte, provoca la reducción del volumen plasmático. Como es de esperar, la supresión del tabaco soluciona la poliglobulia y da la clave del diagnóstico. En estos pacientes tampoco existe leucocitosis, trombocitosis ni esplenomegalia. Otras causas de disminución del volumen plasmático incluyen las diarreas, quemaduras o el tratamiento diurético (**fig. 3**).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es disminuir la masa eritrocitaria y mantener unas cifras hemoperiféricas normales,



► **Figura 3.** Causas de poliglobulia.

EPO: eritropoyetina; O₂: oxígeno.

Tabla III. Enfoque diagnóstico de las poliglobulias

- Anamnesis: especial énfasis en hábitos (fumadores), estrés y problemas respiratorios
- Exploración: esplenomegalia
- Hemograma. Frotis de sangre periférica
- Bioquímica general con ácido úrico, LDH y niveles de ferritina y vitamina B₁₂
- Gasometría arterial
- Determinación de eritropoyetina sérica
- Fosfatasa alcalina granulocítica
- Electroforesis de hemoglobulina
- Medulograma y biopsia ósea
- Ecografía renal y hepática

LDH: lactatodeshidrogenasa.

para reducir así el síndrome de hiperviscosidad y el riesgo de complicaciones trombóticas. Esto se consigue por medio de flebotomías (sangrías), mielosupresión con agentes citorreductores o una combinación de ambos (**tabla IV**). Además, generalmente está admitido el uso del tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas (100 mg/día)

en todos los pacientes con PV siempre que no existan contraindicaciones (úlceras, alergias o trombocitosis extremas (> 1.000-1.500 × 10⁹/l, por el riesgo hemorrágico). No se ha demostrado que el uso de otros agentes antiagregantes o anticoagulantes tenga eficacia para disminuir el riesgo trombótico y sí puede aumentar el riesgo hemorrágico.

Tabla IV. Estratificación de factores de riesgo y tratamiento de la policitemia vera

Riesgo

- Bajo riesgo:
 - < 60 años y
 - sin evidencia de historia de trombosis
- Alto riesgo:
 - > 60 años y/o
 - historia de trombosis

Tratamiento

- Bajo riesgo: flebotomías, corrección de factores de riesgo cardiovascular y AAS
- Alto riesgo: citorreducción, corrección de factores de riesgo cardiovascular y AAS con/sin flebotomías (según precise)

Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, consumo de tabaco.

AAS: ácido acetilsalicílico.

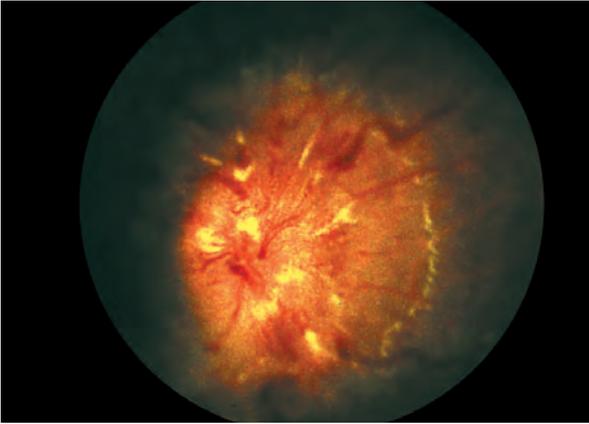
Antes de iniciar el tratamiento se debe estratificar al paciente según el riesgo trombótico en alto y bajo riesgo (**tabla IV**). Así, los pacientes encuadrados en bajo riesgo no precisan tratamiento citorreductor y se tratan exclusivamente con sangrías y con AAS, mientras que los pacientes de alto riesgo, además de las sangrías y del AAS precisan tratamiento citorreductor.

Las flebotomías (sangrías) de 450 ml se realizan 2 días por semana hasta alcanzar un hematocrito inferior al 45%. En los pacientes de edad avanzada (> 80 años) o con enfermedades cardiovasculares concomitantes, las flebotomías deben realizarse una vez a la semana y ser de menor volumen (250-300 ml). Las sangrías se reiniciarán cuando el hematocrito vuelva a elevarse por encima del 55-60%. La ferropenia secundaria a flebotomías no debe ser tratada, ya que limita en parte la eritropoyesis y el hematocrito aumentaría rápidamente con la ferroterapia.

La disponibilidad de separadores celulares hace posible la sustitución de las sangrías por eritrocitoaféresis, que se pueden realizar semanalmente, dismi-

nuyendo así la frecuencia con que el paciente con PV debe acudir al hospital. Este procedimiento es bien tolerado por los ancianos y cardiopatas, y permite, en caso de trombocitosis asociada, la realización de trombocitoaféresis de forma simultánea. El problema es su elevado coste.

Hasta hace pocos años los fármacos citorreductores más utilizados eran los agentes alquilantes (clorambucilo, busulfano) y el fósforo radiactivo (P32); pero, debido a la alta incidencia de leucemias secundarias observadas con los primeros, se han dejado de utilizar, y actualmente la hidroxiurea es el agente citorreductor de elección. Este antimetabolito debe administrarse en una dosis media de 15 mg/kg/día como terapia asociada a las sangrías y al AAS. La hidroxiurea por vía oral suele iniciarse a dosis de 500 mg diarios y la dosis se aumenta de forma progresiva hasta la normalización del hematocrito y la esplenomegalia, sin provocar leucopenia. El efecto adverso más característico de la hidroxiurea y que puede limitar su uso es la aparición de úlceras maleolares, que ocurren hasta en un 12% de los pacientes; otros efectos secundarios son



► **Figura 4.** Trombosis de la vena central de la retina. Obsérvense el edema de la papila, las hemorragias y los exudados.

leucopenia, anemia, trombocitopenia y otras alteraciones cutáneas.

El interferón alfa recombinante (3 millones de UI en días alternos) es el tratamiento de elección en mujeres embarazadas y en los pacientes más jóvenes, por la ausencia de efectos teratogénicos y leucemógenos. Desafortunadamente, tiene otros efectos secundarios relevantes que determinan la retirada del tratamiento hasta en el 20-30% de los pacientes.

Además del tratamiento dirigido a la disminución de la masa eritrocitaria, es importante el tratamiento de soporte con una buena hidratación y la administración de antihistamínicos para el prurito y de alopurinol para la hiperuricemia, en aquellos casos que lo requieran. No deben realizarse intervenciones quirúrgicas sin control previo del hematocrito.

Recientemente se ha descubierto un fármaco con actividad anti-JAK2 (ruxolitinib), que está aprobado en aquellos pacientes con síntomas constitucionales (secundarios a esplenomegalia), o que sean resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Las trombosis arteriales y venosas, como las isquemias cerebrales transitorias, la oclusión coronaria, las trombosis

de la vena central de la retina (**fig. 4**), las trombosis mesentéricas, la trombosis venosa profunda o la de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), son las complicaciones más frecuentes y suponen la principal causa de muerte en más de la mitad de los pacientes con PV que no se tratan. El tratamiento reduce la incidencia de estos episodios y alarga la mediana de supervivencia hasta más de 15 años, aunque el riesgo de accidente vascular persiste si la enfermedad no está controlada hematológicamente.

Las hemorragias cutaneomucosas (epistaxis, gingivorragias, equimosis) y del tubo digestivo no son raras y, ocasionalmente, pueden ser mortales. La incidencia de úlcera péptica está muy aumentada en relación con la población normal, por lo que está justificado el empleo de antiácidos o inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con síntomas. El prurito puede ser una complicación muy incómoda y a veces es necesario iniciar tratamiento con hidroxiurea o interferón.

Como previamente se ha expuesto, la evolución de la enfermedad es lenta y se consideran tres estadios evolutivos. En la fase inicial prepolicitémica, los pacientes presentan una eritrocitosis mínima o leve, aunque cumplen el resto de los criterios diagnósticos (**tabla II**). Esta fase puede

permanecer silente durante años, pero ya existe una panmielosis medular y hasta el 10-15% de los pacientes pueden mostrar una trombocitosis relevante, por lo que pueden ser diagnosticados erróneamente de trombocitemia esencial. En la fase de estado se manifiestan abiertamente todos los signos y síntomas de la enfermedad. Finalmente, existe una fase de aceleración, que se produce en el 30% de los pacientes, caracterizada por la aparición progresiva de metaplasia mieloide con hematopoyesis extramedular, segui-

da de una mielofibrosis con transformación a leucemia aguda como episodio final hasta en el 10% de los casos. La fase de aceleración debe sospecharse ante la aparición de anemia y leucoeritroblastosis con poiquilocitos en la sangre periférica, y aumento de la esplenomegalia. La biopsia medular muestra un incremento de la reticulina y, a veces, de colágena, así como signos de osteosclerosis. En los pacientes con transformación a leucemia aguda se encontrará un 20% o más de células blásticas inmaduras.

14

MIELOFIBROSIS PRIMARIA. TROMBOCITEMIA ESENCIAL

A. Álvarez Larrán, C. Besses Raebel

Mielofibrosis primaria. Trombocitemia esencial

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

Los términos *mielofibrosis primaria* (MFP), *mielofibrosis idiopática*, *metaplasia mieloide agnogénica* y *osteomioclerosis* definen a una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMP) caracterizada por la presencia de fibrosis en la médula ósea, hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) principalmente en el bazo y en el hígado, y frecuente presencia de osteosclerosis.

Etiopatogenia

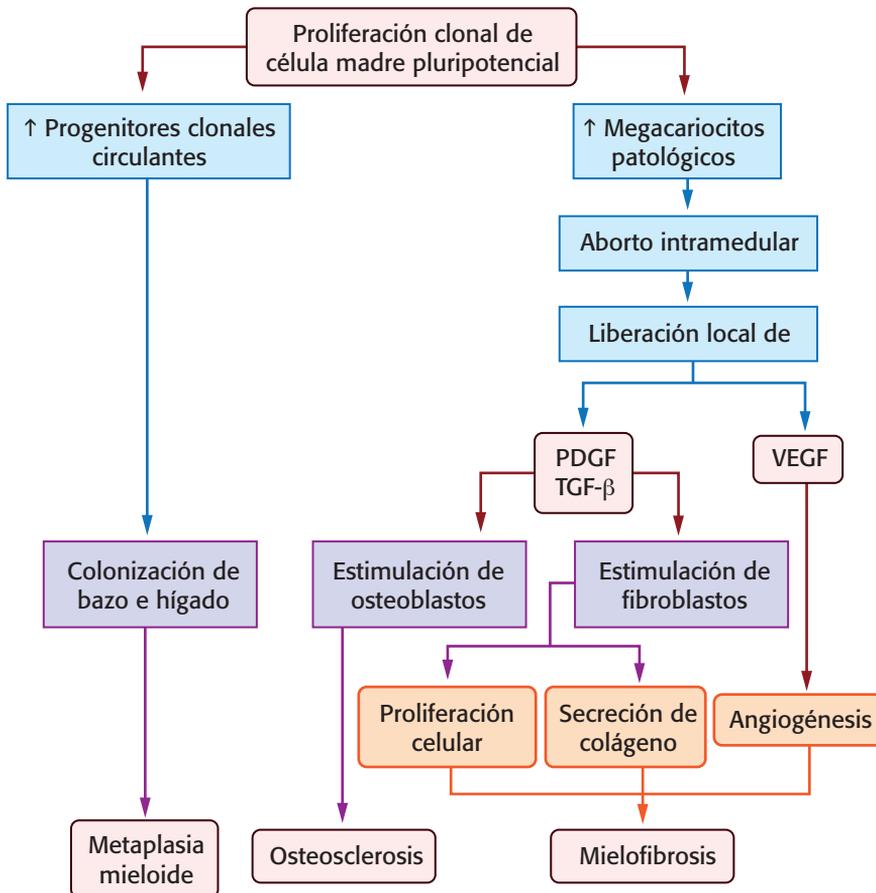
La MFP es una hemopatía maligna originada en un progenitor hemopoyético clonal común a las series mieloide y linfoide en la cual la fibrosis de la médula ósea constituye un fenómeno secundario a una reacción de las células del microambiente medular como consecuencia de la liberación de citocinas por parte de las células neoplásicas. El origen clonal de la MFP se ha demostrado mediante análisis basados en los patrones de inactivación del cromosoma X y estudios citogenéticos y mutaciona-

les. Además de la proliferación clonal, en los pacientes con MFP se han registrado diversas alteraciones en la médula ósea, como un aumento del número de células del estroma, y en las proteínas de la matriz extracelular, así como de la angiogénesis y la osteosclerosis. Estas alteraciones en el microambiente medular coexisten con alteraciones en la concentración celular y extracelular de diversas citocinas que intervienen en la fibrosis, angiogénesis y osteogénesis. Actualmente existe un consenso claro en cuanto al hecho de que la reacción estromal presente en los pacientes con MFP es un proceso reactivo mediado por las citocinas producidas por el clon hematopoyético maligno. Así, se ha descrito que tanto los monocitos como los megacariocitos liberan factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y calmodulina, que intervienen en la proliferación de los fibroblastos, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que induce la síntesis de colágeno y ósea, y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que interviene en la angiogénesis (**fig. 1**).

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de las alteraciones moleculares involucradas en la patogénesis de las NMP en general y de la MFP en particular. Así, teniendo en cuenta la presencia o no de mutaciones en tres genes (*JAK2* V617F, *CALR* exón 9, y *MPL*) se consideran cuatro genotipos. El genotipo más frecuente es el *JAK2* V617F que representa en torno al 60% de los casos de MFP; le sigue la MFP con mutación en *CALR*, que supone en torno al 25%, mientras que las mutaciones en *MPL* son infrecuentes

y solo se encuentran en el 5% de los casos. Un 10-15% de los pacientes carecen de mutaciones en estos tres genes y se denominan triple negativos. Cualquiera que sea la mutación, se ha observado que en la MFP existe una hiperactivación de la vía *JAK/STAT*, lo que ha permitido el desarrollo de fármacos dirigidos a inhibir dicha vía, como el ruxolitinib.

Además, un hallazgo constante en la hematopoyesis de la MFP es la existencia de una expansión de los progenitores mutados con respecto a los progenitores normales, un fenómeno que



► **Figura 1.** Modelo patogénico de la mielofibrosis.

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

se ha denominado dominancia clonal y que rara vez se observa en la fase crónica de otras NMP como la trombocitemia esencial o la policitemia vera. Por otro lado, se han descrito mutaciones en genes involucrados en el *splicing* (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*) y en la regulación epigenética tanto a nivel de metilación del ADN (*TET*, *IDH1/2*, *DNMT3A*) como de la modificación de la cromatina (*ASXL1*, *EZH2*). Aunque la frecuencia de mutaciones en estos genes es variable, globalmente puede encontrarse alguna de ellas en más del 50% de los pacientes cuando se emplean técnicas de alta sensibilidad. Se piensa que tanto el número de mutaciones como el orden en que se adquieren y el tipo genes mutados tienen un papel clave en la patogénesis de la enfermedad y su evolución.

Manifestaciones clínicas

La MFP afecta habitualmente a pacientes mayores de 60 años, sin predominio de sexo. Es una enfermedad heterogénea en cuanto a su presentación clínica y evolución. En torno a un 20% de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. La anemia es la manifestación clínica más frecuente de la MFP, ya que en torno al 50% de los pacientes presentan sintomatología anémica al diagnóstico y un 60% de ellos desarrollan anemia intensa posteriormente. La sintomatología constitucional, en forma de pérdida de peso, sudoración nocturna o fiebre, está presente en el 25% de los pacientes inicialmente. Los síntomas derivados de la esplenomegalia, tales como la sensación de saciedad precoz o el dolor en el hipocondrio izquierdo debido a la ocupación de dicho espacio o a infartos esplénicos, son habituales. También es frecuente la presencia de diarrea, atribuida a la compresión que ejerce el bazo sobre el colon o el intestino delgado.

La trombocitopenia está presente en el 31% de los pacientes, y es la principal causa de la aparición de complicaciones hemorrágicas. Dichas complicaciones pueden ser leves, como petequias o hematomas, o graves e incluso letales cuando aparece hemorragia digestiva alta o sangrado posquirúrgico, especialmente postesplenectomía.

La clínica de hipertensión portal en forma de ascitis, sangrado por varices esofágicas, el fallo hepático o la hemosiderosis secundaria complican el curso clínico de la MFP en el 9-18% de los pacientes. La etiopatogenia de la hipertensión portal no está bien establecida, pudiendo intervenir tanto una resistencia al flujo sanguíneo intrahepático por la metaplasia mieloide como el hiperflujo a través de la vena esplénica secundaria a la esplenomegalia. En algunos casos puede existir trombosis de las venas suprahepáticas o las del eje esplenoportal.

Más raramente la clínica de la MFP está relacionada con focos de hematopoyesis extramedular en diferentes tejidos. Así, pueden aparecer ascitis, derrames pleurales o tumores formados por células hematopoyéticas en los riñones, las glándulas suprarrenales, el pulmón, el sistema nervioso central, etc., dando lugar a fenómenos compresivos.

Al igual que en otras NMP, en la MFP también existe un riesgo incrementado de complicaciones trombóticas, que afectan al 11% de los pacientes. Dicha frecuencia es claramente inferior a la descrita en la policitemia vera o en la trombocitemia esencial.

Hallazgos de laboratorio

Hemograma

Existe anemia de origen multifactorial (diseritropoyesis, hiperesplenismo, aumento del volumen plasmático, inmu-

ne), siendo el componente hipoproliferativo el predominante en la mayoría de los casos. Los leucocitos y las plaquetas suelen estar moderadamente aumentados al inicio de la enfermedad; en fases más avanzadas se detectan leucopenia y trombocitopenia.

En el examen del frotis de sangre periférica es característica la *reacción leucoeritroblástica*, caracterizada por:

- Presencia de eritroblastos y de abundantes hematíes en "gota de lágrima" o dacriocitos (**fig. 2**).
- Leucocitosis con desviación a la izquierda; aparición de mielocitos, metamielocitos y cayados. También



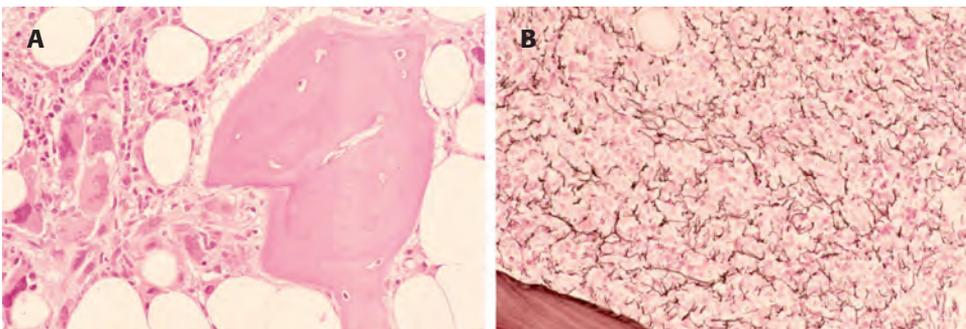
► **Figura 2.** Mielofibrosis. Frotis de sangre periférica con un eritroblasto y hematíes en "gota de lágrima" (dacriocito).

existe eosinofilia y basofilia. Las plaquetas son dismórficas y pueden verse micromegacariocitos.

Médula ósea

El hueso es muy duro a la punción y en la aspiración medular no se obtienen grumos (punción blanca). Para el diagnóstico es necesario realizar una biopsia de médula ósea, que demuestra: proliferación de fibroblastos y aumento difuso de las fibras de la reticulina, rodeado de islotes de tejido hematopoyético en los que es aparente un aumento de megacariocitos atípicos (con anomalías en el tamaño, lobulación nuclear, etc.). Inicialmente, la médula puede ser hiperplásica a expensas de precursores mieloides y megacariocíticos con signos de dishemopoyesis. Posteriormente el tejido funcional es reemplazado por la fibrosis reticulínica y a veces colágena, aunque los megacariocitos displásicos son siempre evidentes. La tinción de plata, específica para las fibras de reticulina, es de un gran valor diagnóstico (**fig. 3**).

En muchos casos existe un aumento de la neoformación ósea como evento final, lo que ocasiona un aumento de la fosfatasa alcalina sérica y de la densidad radiológica de los huesos (mielofibrosis con osteosclerosis).



► **Figura 3.** Biopsia ósea de mielofibrosis. A. Tinción convencional a gran aumento: obsérvese la proliferación de megacariocitos. B. Tinción de plata con aumento de la reticulina.

Estudio mutacional

Actualmente, el estudio mutacional constituye un pilar básico en el diagnóstico ya que permite establecer el origen clonal de la enfermedad en la mayoría de los pacientes y determinar el genotipo. Teniendo en cuenta la frecuencia de las mutaciones, se adopta una estrategia secuencial. Primero se determina la mutación V617F del gen *JAK2* (detectable por reacción en cadena de la polimerasa en el 50-60 % de los pacientes). Si es negativa, se estudian las mutaciones en el exón 9 del gen *CALR* (mutado en el 30% de los pacientes), mientras que el estudio de las mutaciones en *MPL* se reserva para aquellos pacientes negativos para *JAK2* V617F y *CALR*. La determinación de mutaciones en genes *no-driver* no suele estar disponible en la práctica clínica rutinaria pero es posible que se incorpore en un futuro.

Otras determinaciones

- Las cifras de *ácido úrico* y *lactato-deshidrogenasa (LDH)* están elevadas, y son el reflejo de un *turn-over* acelerado pero inefectivo de las células hematopoyéticas.
- La *fosfatasa alcalina granulocítica* suele estar elevada, aunque puede ser normal o estar disminuida.
- El *ácido fólico* está disminuido y la *vitamina B₁₂* y su capacidad de fijación elevadas.
- Ocasionalmente los pacientes presentan *fenómenos autoinmunes*, que incluyen anemia hemolítica positiva para la prueba de Coombs.
- La citogenética descubre *alteraciones cromosómicas* en el 25-50% de los casos, con frecuencia de los cromosomas 13 y 20.
- El porcentaje de *células progenitoras hematopoyéticas CD34+* circu-

lantes está muy incrementado, reflejando un tráfico anómalo de dichos progenitores.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La tríada de esplenomegalia gigante, síndrome leucoeritroblástico con hemáties en "gota de lágrima" y fibrosis medular es la base del diagnóstico (**tabla I**).

El diagnóstico diferencial ha de realizarse con otras NMP y con otros procesos que cursan con fibrosis medular reactiva.

Los rasgos diferenciales con otras NMP pueden verse en la tabla II del capítulo 12. A veces surgen problemas diagnósticos con los estadios avanzados de la policitemia vera, que con frecuencia presentan mielofibrosis asociada. También puede ser difícil distinguir la MFP de los SMD asociados a fibrosis medular. La mielofibrosis aguda, también conocida como panmielosis aguda con mielofibrosis, se distingue de la MFP por la presencia de más de un 20% de blastos en la médula ósea.

Diferentes tumores (linfomas, metástasis de carcinomas) o granulomas pueden presentarse como una reacción leucoeritroblástica. En estos casos el examen medular dará el diagnóstico al descubrir los granulomas o las células tumorales características.

Otras causas mucho más raras de esplenomegalia son las enfermedades de depósito y la leucemia de células peludas (véase capítulo 22). La presencia de macrófagos cargados de lípidos o de los típicos linfocitos "peludos" en la médula sirve para establecer el diagnóstico diferencial.

Evolución y pronóstico

La evolución de la enfermedad viene marcada por:

Tabla I. Criterios diagnósticos de la mielofibrosis primaria (OMS 2016)

Criterios mayores

1. Biopsia de médula ósea con proliferación de megacariocitos atípicos, con fibrosis reticulínica y/o colágena grados 2 o 3
2. Ausencia de evidencia, según los criterios diagnósticos de la OMS, de TE, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide
3. Demostración de la mutación *JAK2* V617F, *CALR* o *MPL*, o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal o ausencia de mielofibrosis reactiva

Criterios menores

- Anemia no achacable a otras causas o comorbilidades
- Leucocitosis $> 11 \times 10^9/l$
- Esplenomegalia palpable
- Aumento de LDH por encima del límite normal
- Presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva o secundaria

El diagnóstico de mielofibrosis primaria requiere el cumplimiento de los tres criterios mayores y de al menos un criterio menor.

LDH: lactatodeshidrogenasa; LMC: leucemia mieloide crónica; PV: policitemia vera; SMD: síndrome mielodisplásico; TE: trombocitemia esencial.

- La intensidad progresiva de la anemia, ya que al componente de eritropoyesis ineficaz se añade el secuestro de los hematíes en el bazo hipertrofiado. Paralelamente, al aumentar las necesidades transfusionales puede desarrollarse una hemocromatosis.
- Una mayor tendencia a hemorragias, no solo por la disminución en el número de plaquetas, sino porque su función está alterada.
- La existencia de infecciones de repetición.
- El desarrollo de hipertensión portal.
- La transformación en leucemia aguda (20% a los 10 años).
- Recientemente se ha descrito la existencia de una fase acelerada previa a la transformación en leucemia aguda.

Actualmente, la mediana de supervivencia es de 6-7 años desde el diagnóstico, aunque muchos pacientes viven más

de 10 años. La presencia de una cifra de hemoglobina inferior a 10 g/dl sintomatología constitucional, blastosis en sangre periférica superior al 1%, leucocitosis o leucopenia se asocia a un peor pronóstico (**tabla II**). También se consideran factores de mal pronóstico la presencia de cariotipos complejos, la dependencia transfusional y la trombocitopenia. Teniendo en cuenta el genotipo, la MFP con mutaciones en *CALR* es la que se asocia a un mejor pronóstico, mientras que la MFP triple negativa presenta una supervivencia acortada. También se ha descrito un peor pronóstico en los pacientes con mutaciones *non-driver*, especialmente en los genes *ASXL1* y *SRSF2*.

Tratamiento

Una proporción importante de pacientes están asintomáticos y pueden permanecer estables sin necesidad de tratamiento.

Tabla II. Índice de puntuación pronóstica internacional para la mielofibrosis primaria

Grupo de riesgo	Número de factores adversos	Pacientes (%)	Mediana de supervivencia (meses)
Bajo	0	22	135
Intermedio 1	1	29	95
Intermedio 2	2	28	48
Alto	> 3	21	27

Los cinco factores adversos son: edad > 65 años, leucocitosis > 25 x 10⁹/l, hemoglobina < 10 g/dl, sintomatología constitucional y blastosis en sangre periférica ≥ 1%.

El trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (TPH) es la única modalidad terapéutica que puede curar la enfermedad pero se asocia a una mortalidad del 30% y, por ello, está fundamentalmente indicado en pacientes con edad inferior a 45 años que presentan criterios de alto riesgo o que han fracasado con el tratamiento convencional. Para pacientes con edades comprendidas entre los 45 y los 70 años candidatos a trasplante, se han reportado buenos resultados con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida.

La mayoría de los pacientes no son candidatos a TPH por lo que el tratamiento va encaminado a mejorar los síntomas producidos por la enfermedad y aumentar la supervivencia.

En los pacientes con esplenomegalia sintomática y/o sintomatología constitucional está indicado el tratamiento con ruxolitinib, un inhibidor de la vía *JAK-STAT*. El ruxolitinib es muy eficaz en el control de la sintomatología producida por la enfermedad, especialmente la sudoración, la anorexia y el prurito. También consigue reducir el tamaño del bazo y, por tanto, la sintomatología derivada de la esplenomegalia en la mayoría de

los pacientes. Además, dicho fármaco, aunque no es curativo, ha demostrado mejorar la supervivencia.

El tratamiento de la anemia es otro de los aspectos fundamentales en el manejo de estos pacientes. Una vez que se han descartado causas tratables de anemia (ferropenia, déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂, sangrado digestivo, etc.), los andrógenos y la eritropoyetina constituyen el tratamiento de primera línea. La eritropoyetina es eficaz en aquellos pacientes que tienen un nivel sérico de eritropoyetina inadecuado para el grado de anemia, mientras que los andrógenos consiguen mejorar la anemia en un 40% de los pacientes. Cuando la anemia presenta un componente inmuno-hemolítico, se debe intentar una terapia con esteroides (1 mg/kg/día). Los fármacos inmunomoduladores como la talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida también pueden mejorar la anemia pero su toxicidad y elevado precio limitan su uso en la práctica habitual. Cuando no se consigue la respuesta con el tratamiento médico, la anemia se corrige con transfusiones periódicas de concentrados de hematíes.

Aunque algunas de estas modalidades terapéuticas conllevan una mejoría en la

calidad de vida de los pacientes, su impacto en la supervivencia es escaso. Actualmente están en marcha numerosos ensayos clínicos con el objetivo de evaluar el papel de nuevos fármacos, solos o en combinación, en la MFP. De todos ellos, los que se encuentran en una fase más avanzada son dos inhibidores de la vía *JAK/STAT*, el pacritinib y el momelotinib.

TROMBOCITEMIA ESENCIAL

La trombocitemia esencial (TE) es una NMP Ph-negativa caracterizada por trombocitosis persistente, hiperplasia megacariocítica en la médula ósea, riesgo aumentado de trombosis y/o hemorragia y una tendencia a la transformación a mielofibrosis y a leucemia aguda.

En nuestro medio es la NMP crónica más frecuente. Su incidencia es de 0,6-2,5 casos por 100.000 habitantes y año. Presenta predominio en el sexo femenino y un 15% del total de pacientes tienen menos de 40 años, lo que constituye un hecho diferencial respecto al resto de NMP Ph-negativas.

Etiopatogenia

El origen clonal de la TE en una célula madre hematopoyética pluripotente se estableció al demostrar en pacientes con esta enfermedad el mismo tipo de isoenzima de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en plaquetas, granulocitos y hematíes.

Un 50-60% de los pacientes con TE presentan la mutación *JAK2* V617F, un 15-25% deleciones o inserciones en el exón 9 del gen de la calreticulina (*CALR*), y un 3-5% mutaciones en el exón 10 del gen *MPL*. El resto de pacientes que no presentan ninguna de estas tres mutaciones constituye un grupo que se denomina "triple-negativo". Estudios recientes demuestran que en este grupo un tercio de

los pacientes presentan mutaciones atípicas o variantes de los genes *MPL* y *JAK2*.

Manifestaciones clínicas

Un 40-50% de los pacientes se hallan totalmente asintomáticos en el momento del diagnóstico. La trombocitosis acostumbra a ser la primera manifestación de la enfermedad y con frecuencia se descubre de forma fortuita en un hemograma realizado por diversos motivos. La anamnesis debe examinar la existencia de familiares directos con eritrocitosis, trombocitosis o leucocitosis, pues estos presentan un riesgo 5 a 7 veces superior al de la población general de padecer algún tipo de NMP. La exploración física acostumbra a ser anodina, pues en menos de un 10% de los pacientes existe esplenomegalia palpable que habitualmente suele ser de pequeño tamaño. El hallazgo de un bazo de gran tamaño debe hacer sospechar otro tipo de NMP.

En conjunto, un 7-29% de los pacientes presentan complicaciones trombóticas en el momento del diagnóstico y un 5-30% durante el seguimiento clínico. La trombosis arterial es más frecuente que la venosa y por orden de frecuencia afecta a los territorios cerebrovascular, coronario y vascular periférico. La trombosis venosa puede observarse en las venas de las extremidades inferiores y con menor frecuencia en el territorio venoso esplácnico y en los senos cerebrales. La patogenia de la trombosis en la TE es compleja y se relaciona con factores del paciente como la edad, la historia de trombosis previa y los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes e hipercolesterolemia). Por otra parte, el estado mutacional de los pacientes con TE influye en la propensión a la trombosis. Así, los pacientes con mutación *JAK2* V617F presentan un mayor riesgo de complicaciones trombóticas (arteriales o venosas)

que los pacientes con mutaciones en el gen de la *CALR*. Otras situaciones como la leucocitosis, la activación de los neutrófilos y diversas alteraciones de la hemostasia se han implicado también como factores que pueden explicar la propensión trombótica de estos pacientes.

Las manifestaciones hemorrágicas son relativamente infrecuentes y se relacionan con la administración de antiagregantes o bien con trombocitosis extremas ($> 1.000-1.500 \times 10^9/l$). En esta última circunstancia, el sangrado se debe a la aparición de un síndrome de Von Willebrand adquirido. El sangrado digestivo en forma de hematemesis o melenas, y genitourinario con hematuria, representan las formas clínicas más frecuentes.

Las oclusiones microvasculares son características de la enfermedad y aparecen en un 20-40% de los pacientes. La forma típica se produce en las pequeñas arteriolas de las extremidades y está causada por la obstrucción de las mismas por acúmulos de plaquetas que producen un cuadro típico de dolor y sensación intensa de quemazón en los pies muy característico, denominado eritromelalgia. Cuando las microoclusiones se producen en el sistema nervioso central, pueden manifestarse en forma de accidente isquémico transitorio, escotomas, visión borrosa, cefaleas, migraña o parestesias. El ácido acetilsalicílico (AAS) revierte rápida y completamente la sintomatología en la mayoría de los pacientes.

Dado que existe un predominio en el sexo femenino y un porcentaje valorable de pacientes son jóvenes, el embarazo no es una circunstancia excepcional. Aproximadamente un tercio de los embarazos en mujeres con TE finalizan en forma de aborto y dos tercios del total de embarazos llegan a término. El embarazo en la TE debe ser controlado por un equipo multidisciplinario que incluya un ginecólogo/obstetra con experiencia en embarazos de

alto riesgo. Las complicaciones maternas son infrecuentes. Siempre debe efectuarse una profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular y AAS durante las 6 semanas posteriores al parto. Aunque no existen guías basadas en la evidencia, la administración de AAS durante el embarazo es aconsejable. En pacientes que necesiten citorreducción por historia previa de complicaciones durante el embarazo o por historia personal de trombosis, el interferón es el fármaco de elección.

Hallazgos de laboratorio

La cifra de plaquetas es variable y puede oscilar desde un aumento discreto ($> 450 \times 10^9/l$) a cifras superiores a $1.000 \times 10^9/l$ (**fig. 4**). Puede observarse una moderada leucocitosis ($11-15 \times 10^9/l$) en un 20-30% de los pacientes. La concentración de hemoglobina y el hematocrito suelen ser normales. En aquellos pacientes que presenten valores elevados, debe excluirse la policitemia vera (*véase el apartado Diagnóstico*).

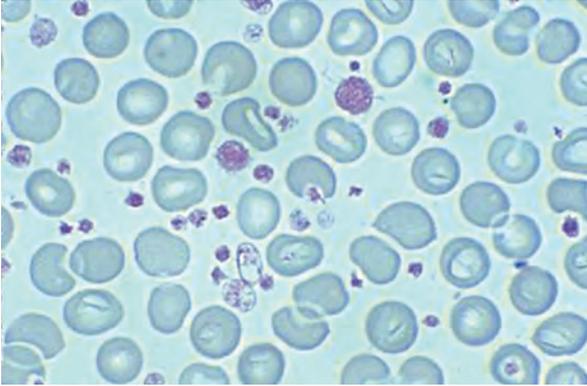
La ferritina sérica es normal, excepto en los pacientes con sangrado previo. Es frecuente observar una falsa hiperpotasemia y la LDH puede estar aumentada en una proporción variable de pacientes.

Las pruebas de función plaquetar evidencian diversas alteraciones, pero estas no son predictivas de sangrado clínico o tendencia a la trombosis, por lo que su valor es escaso.

La médula ósea es característica, con megacariocitos anormalmente grandes y núcleos hiperlobulados que se disponen en acúmulos, sin fibrosis reticulínica.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de TE es de exclusión y se basa en los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud



► **Figura 4.**
Trombocitemia esencial.
Frotis de sangre
periférica donde se
observa trombocitosis y
anisotrombocitosis.

Tabla III. Criterios diagnósticos de la trombocitemia esencial (OMS 2016)

Criterios mayores

1. Trombocitosis persistente $\geq 450 \times 10^9/l$
2. Biopsia medular con predominio de megacariocitos maduros y de gran tamaño con núcleo hiperlobulado, sin incremento significativo o desviación a la izquierda de la granulopoyesis o de la eritropoyesis y con ausencia de fibrosis reticulínica (MFO) o mínimo incremento (MF1)
3. Ausencia de evidencia, según criterios diagnósticos de la OMS, de PV, MFP, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide
4. Demostración de la mutación *JAK2* V617F, *CALR* o *MPL*

Criterio menor

Presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva o secundaria

El diagnóstico de trombocitemia esencial requiere el cumplimiento de los cuatro criterios mayores o de los primeros tres mayores y del criterio menor.

LMC: leucemia mieloide crónica; MFP: mielofibrosis primaria; SMD: síndrome mielodisplásico; PV: policitemia vera.

en 2016 (**tabla III**). La incorporación de alteraciones moleculares (*JAK2* V617F, *CALR* y *MPL*) como criterios clave del diagnóstico ha modificado la aproximación clínica al mismo. Así, el primer paso es excluir las trombocitosis secundarias, cuyas causas más frecuentes pueden verse en la **tabla IV** (ferropenia, procesos infecciosos, inflamación, cirugía, esplenectomía, neoplasias sólidas). Posteriormente se debe practicar un estudio molecular escalonado analizando en

primer lugar la presencia de la mutación *JAK2* V617F; en caso de ser esta negativa, deben analizarse las mutaciones del gen de la *CALR*, y si ambas son negativas, proceder al estudio de mutaciones en el gen *MPL*. La detección de mutaciones en alguno de estos genes, conjuntamente con una trombocitosis persistente, obliga a la práctica de una biopsia medular. En caso de ser una TE, la celularidad global será normal o mínimamente aumentada, y el hallazgo más representativo consis-

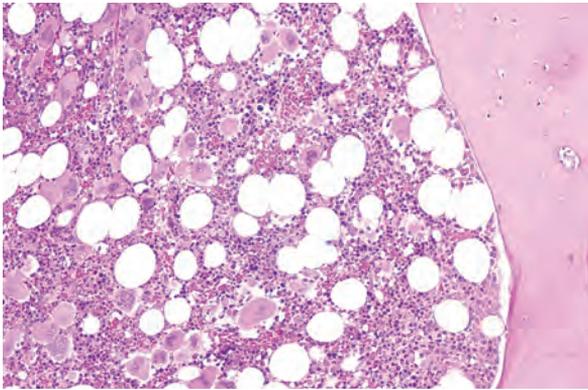
Tabla IV. Causas de trombocitosis

Reactiva

- Déficit crónico de hierro
- Esplenectomía o asplenia
- Inflammaciones crónicas (ej., colagenosis, colitis ulcerosa)
- Infecciones crónicas (ej., tuberculosis)
- Hemorragia, cirugía

Primaria

- Neoplasias mieloproliferativas



► **Figura 5.** Imagen característica de una trombocitemia esencial.

tirá en una hiperplasia megacariocítica de elementos de gran tamaño y aspecto maduro con núcleo hiperlobulado o segmentado que se disponen habitualmente en acúmulos (*clusters*). La tinción para reticulina es normal o con un mínimo aumento de la trama (MF1) (**fig. 5**).

Además de las trombocitosis reactivas, el diagnóstico diferencial debe establecerse con el resto de NMP (véase *tabla II, capítulo 12*) y con algunos SMD que pueden cursar con trombocitosis.

Un pequeño porcentaje de pacientes con leucemia mieloide crónica debutan con trombocitosis y escasa o nula leucocitosis, por lo que debe descartarse esta entidad mediante la detección del reordenamiento del gen *BCR-ABL1*. La presencia de fibrosis reticulínica intensa en un paciente con esplenomegalia y sín-

drome leucoeritroblástico obliga a considerar en primer lugar el diagnóstico de MFP. Debe recordarse que los pacientes con MFP presentan también, en un porcentaje similar al de la TE, mutaciones en los genes *JAK2 V617F*, *CALR* y *MPL*, por lo que la biopsia medular es un elemento clave para establecer el diagnóstico diferencial con la MFP, que mostrará una intensa fibrosis.

Es obligado descartar la policitemia vera en los pacientes que presentan trombocitosis y valores elevados de hemoglobina y/o de hematocrito. La confirmación de un aumento de la masa eritrocitaria por métodos isotópicos (^{51}Cr) permite establecer con seguridad el diagnóstico de policitemia vera. No existe acuerdo sobre cuáles son los valores de hemoglobina y hematocrito que permitan sospe-

char la existencia de una policitemia vera enmascarada, es decir, que debute con trombocitosis marcada como principal alteración del hemograma. Algunos expertos afirman que los datos morfológicos de la biopsia medular permiten establecer la distinción entre TE y policitemia vera, pero no existe un consenso internacional al respecto. Desde un punto de vista clínico, la existencia de una trombocitosis acompañada de leucocitosis, valores aumentados de hemoglobina/hematocrito y esplenomegalia debe hacer considerar en primer lugar el diagnóstico de policitemia vera.

La anemia refractaria con sideroblastos en anillo es el principal SMD con el que establecer el diagnóstico diferencial, pues esta entidad se caracteriza por una elevada frecuencia (50%) de la mutación *JAK2 V617F*. La existencia de sideroblastos en anillo y la presencia de la mutación *SF3B1* permiten efectuar un diagnóstico correcto. Otro subtipo de SMD que puede cursar con trombocitosis es el síndrome 5q-. En este caso, la morfología displásica de los megacariocitos y la alteración citogenética establecen el diagnóstico.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la TE incluyen la prevención de la aparición o de la recurrencia de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas, el control de los síntomas asociados a la enfermedad, minimizar el riesgo de transformación a mielofibrosis y leucemia aguda, y el manejo adecuado de situaciones de riesgo como la cirugía o el embarazo.

El tratamiento de la TE debe iniciarse según la valoración del riesgo de complicaciones vasculares. Existe consenso internacional sobre la definición de alto riesgo de trombosis. Las dos variables que definen esta situación son una historia de trombosis previa o en el momento del diagnóstico y/o una edad mayor de 60

años. Cualquier paciente que presente como mínimo una de estas dos variables debería iniciar algún tipo de tratamiento citorreductor con el objetivo de normalizar la cifra de plaquetas. Por otra parte, existe también consenso en definir como alto riesgo de sangrado los casos de aquellos pacientes que, independientemente de la edad, presenten una cifra de plaquetas superior a $1.500 \times 10^9/l$. En esta situación, el inicio de citorreducción es también obligado. Por el contrario, los pacientes de bajo riesgo, definidos como aquellos menores de 60 años, con ausencia de trombosis y con un recuento de plaquetas inferior a $1.500 \times 10^9/l$, no deberían recibir tratamiento citorreductor como estrategia inicial de tratamiento. En ambos grupos de riesgo el control de los factores cardiovasculares siempre debe formar parte de la estrategia terapéutica global.

La **figura 6** muestra un esquema de tratamiento de la TE basado en la estratificación de riesgo y en la intención de tratamiento respecto a la prevención de trombosis según las recomendaciones del Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas (2016).

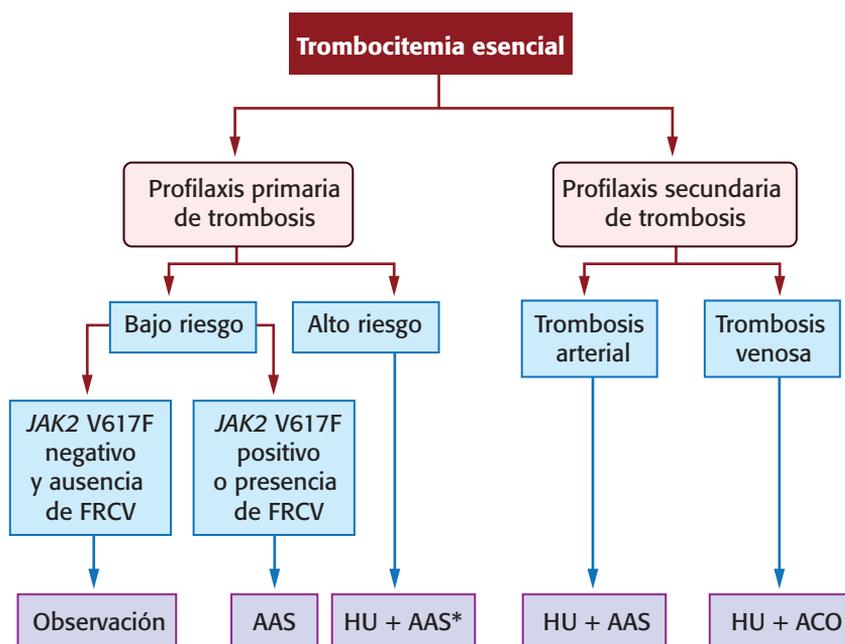
En los pacientes de bajo riesgo la incidencia de trombosis es similar a la de la población general, y la administración de AAS a dosis bajas podría aumentar el riesgo de hemorragia asociado a la trombocitosis. En los pacientes de bajo riesgo portadores de la mutación *JAK2 V617F* o con factores de riesgo cardiovascular, se recomienda como profilaxis antitrombótica el AAS 100 mg/día, siempre y cuando la cifra de plaquetas sea inferior a $1.000 \times 10^9/l$. Sin embargo, el AAS como profilaxis primaria no reduce el riesgo de trombosis en los pacientes con TE de bajo riesgo con mutaciones en el gen de la *CALR* y, por el contrario, puede incluso aumentar el riesgo de hemorragia. En los pacientes de bajo riesgo con sintomatología microvascular que no respondan a

las dosis bajas de AAS debe considerarse la citorreducción. El tratamiento antiagregante está indicado en todos los pacientes con antecedente de trombosis arterial. En los pacientes con trombosis venosa debe considerarse la asociación de anticoagulantes y tratamiento citorreductor.

Todos los pacientes de alto riesgo deben iniciar citorreducción, para lo que disponemos de diferentes agentes citorreductores. La hidroxiurea (HU) constituye la mejor opción como tratamiento de primera línea en los pacientes de más de 60 años. La mayoría de los pacientes ubicados en la categoría de alto riesgo no tienen antecedente de trombosis, siendo generalmente el motivo para iniciar el tratamiento citorreductor la edad superior a 60 años, la trombocitosis extrema o la persistencia de sintomatología microvascular a pe-

sar de la antiagregación. Se recomienda añadir antiagregantes en estos pacientes como profilaxis primaria de la trombosis, especialmente en mayores de 60 años. En pacientes muy jóvenes (menores de 40 años) es preferible utilizar una primera línea de citorreducción con anagrelida o interferón, dependiendo de su contexto clínico. En los pacientes de entre 40 y 60 años la elección del agente citorreductor debe hacerse individualmente, sopesando las ventajas e inconvenientes de las diferentes opciones y considerando el estilo de vida y las preferencias del paciente.

La HU es un antimetabolito oral generalmente bien tolerado y con una acción dependiente de dosis. La dosis inicial es de 15 mg/kg/día, lo que en la práctica se traduce en 1.000 mg al día, con un posterior ajuste de dosis para controlar



► **Figura 6.** Algoritmo de tratamiento de la trombocitemia esencial según el riesgo trombótico.

*Si existe trombocitosis extrema como criterio de alto riesgo, administrar HU en monoterapia.
AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HU: hidroxiurea.

los síntomas y normalizar los recuentos plaquetarios sin inducir anemia o neutropenia. La macrocitosis o una discreta anemia macrocítica son frecuentes. Los efectos adversos más habituales de la HU son la aparición de diversas alteraciones en piel y mucosas en un 10-15% de los pacientes. Es relativamente frecuente la aparición de aftas o úlceras orales durante el tratamiento. Con menor frecuencia pueden observarse úlceras muy dolorosas en las extremidades (maleolares), que desaparecen al suspender el tratamiento. La queratosis actínica y una mayor incidencia de cáncer cutáneo también son alteraciones cutáneas asociadas a una exposición prolongada a HU. En aquellos pacientes que requieren dosis altas del fármaco, una cifra de plaquetas inferior a $600 \times 10^9/l$ puede ser un objetivo razonable si ello conlleva una mejor tolerancia al tratamiento, ya que no se ha podido demostrar que la normalización de la cifra de plaquetas se asocie a un menor riesgo de trombosis. El efecto leucemógeno de la HU a largo plazo no se ha demostrado en estudios retrospectivos, aunque se admite que existe un pequeño riesgo asociado a la exposición prolongada al fármaco.

La anagrelida se utiliza en general como segunda línea de tratamiento en los pacientes que son resistentes o intolerantes a la HU, aunque se considera su uso en primera línea en los pacientes jóvenes que deben iniciar citorreducción. La dosis inicial es de 0,5 mg cada 12 horas, con un ajuste posterior hasta conseguir la normalización de la cifra de plaquetas. La anagrelida inhibe la fosfodiesterasa III, lo que produce efectos inotrópicos positivos y vasodilatadores en un 30% de los pacientes. Ello conlleva la aparición frecuente de cefalea, palpitaciones, taquicardia y retención de fluidos. Puede observarse en un 25% de pacientes un cierto grado de anemia que no es clínicamente significativa. La historia

o existencia de cardiopatía o de arritmia contraindica la utilización de anagrelida.

El interferón controla la trombocitosis y además puede reducir en grado variable la carga mutacional de los pacientes con mutación *JAK2 V617F* o *CALR*. Las formas pegiladas presentan como ventaja sobre el interferón recombinante una menor incidencia de efectos secundarios. El interferón está contraindicado en pacientes con problemas tiroideos o psiquiátricos. La toxicidad a largo plazo (astenia, depresión, fenómenos autoinmunes) determina que un 30-50% de los pacientes suspendan el tratamiento. Su principal indicación es en pacientes con embarazos de alto riesgo que precisan citorreducción y también como alternativa de primera línea de tratamiento en el paciente joven.

El busulfán es una opción que se puede considerar en los pacientes de edad avanzada refractarios o intolerantes a HU y con contraindicación para la anagrelida. Su principal inconveniente es su elevado potencial leucemógeno, especialmente después del uso de HU o fósforo radiactivo. Este último agente ya no tiene indicación en el tratamiento de la TE.

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con TE puede considerarse normal o solo moderadamente reducida. La evolución a mielofibrosis se observa en un 5-10% de los casos a los 10 años del diagnóstico y representa, junto con la trombosis, la principal causa potencial de mortalidad relacionada con la enfermedad. Un 2-5% de los pacientes presenta una transformación aguda a los 10-15 años. La evolución a leucemia aguda se relaciona mayoritariamente con la exposición secuencial a más de un agente quimioterápico. Un pequeño porcentaje de pacientes (3-5%) con mutación *JAK2 V617F* pueden adquirir un fenotipo clínico de policitemia vera.

15

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/ MIELOPROLIFERATIVAS

F. Ramos Ortega, M. Díez Campelo

Introducción. Etiopatogenia. Clasificación. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Diagnóstico diferencial. Pronóstico. Tratamiento. Formas especiales de síndromes mielodisplásicos. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas. Anemias diseritropoyéticas congénitas

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética en las que una disfunción de la médula ósea hace que se pierda la capacidad de formar células de la sangre totalmente maduras y funcionales. Como consecuencia, aumenta por encima de lo normal el número de células inmaduras y displásicas en la médula ósea y la sangre periférica, al tiempo que se reducen las células maduras normales, lo que produce efectos deletéreos derivados de la disminución o pérdida de la función de estas últimas (insuficiencia medular crónica).

Los SMD conforman un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por presentar:

- *Hematopoyesis ineficaz*: la hematopoyesis es anómala, por lo que se desarrollan citopenias crónicas que son refractarias al tratamiento con suplementos (hierro, vitaminas, etc.).
- *Displasia celular*: se manifiesta por la presencia de anomalías morfo-

lógicas celulares que reflejan los trastornos de la maduración de al menos una de las tres series hematopoyéticas (dishemoyesis).

- *Suelen presentar un curso clínico y una supervivencia variables*, así como un riesgo aumentado de evolución a leucemia mieloblástica aguda, en función del subtipo de SMD.

Los SMD se producen con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años (la mediana de edad al diagnóstico es de 74 años) y predominan ligeramente en los varones, con una incidencia aproximada de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes/año (la incidencia aumenta con la edad). Pueden observarse también ocasionalmente en personas jóvenes, e incluso en la infancia.

Aunque la evolución es variable según los grupos, en general, la muerte sobreviene por complicaciones derivadas de las citopenias (infecciones, hemorragias, complicaciones cardiacas por sobrecarga férrica transfusional), más que por su evolución a leucemia aguda, que solo se da aproximadamente en una cuarta parte de los casos.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la mayor parte de los SMD es desconocida, aunque existen algunos factores genéticos y ambientales bien caracterizados que predisponen a su aparición, como determinadas enfermedades hematológicas (anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia de Fanconi, etc.), trastornos genéticos (síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo 1, disqueratosis congénita, etc.), exposición a tóxicos (benceno, metales, etc.), tratamientos con agentes alquilantes o exposición a radiaciones ionizantes, entre otras.

Los SMD se originan en la célula madre primitiva hematopoyética. El episodio patogénico inicial se desconoce, pero el desarrollo y la progresión de la enfermedad parecen un proceso escalonado, consistente en la acumulación progresiva de diversas alteraciones genómicas, entre las que se encuentran las siguientes:

- *Cambios genéticos somáticos recurrentes* (mutaciones, ganancias y, sobre todo, pérdidas de cromosomas).
- *Cambios epigenéticos*. El término *epigenética* se refiere a las modificaciones genéticas, reversibles y heredables de célula a célula, que ocurren en ausencia de cambios en la secuencia de nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (ADN). La alteración de los mecanismos epigenéticos puede conducir a la transcripción aberrante de genes involucrados en el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. Entre los mecanismos epigenéticos mejor conocidos están la metilación del ADN y la acetilación de histonas:
 - *Metilación del ADN*. La metilación del ADN es un proceso que participa en la regulación de la expresión génica de dos maneras:

directamente, al impedir la unión de factores de transcripción, e indirectamente, propiciando la estructura “cerrada” de la cromatina. La metilación se produce en regiones ricas en nucleótidos CpG (“islas CpG” o regiones con alta concentración de citosina y guanina), que son reconocidas por las enzimas ADN-metiltransferasas, las cuales, durante la replicación del ADN, metilan las citosinas de la cadena recién sintetizada, manteniéndose así la memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN. Existe una metilación “fisiológica” del ADN (por ejemplo, la inactivación del cromosoma X en la mujer o permitir la expresión de un alelo concreto y otro no); por el contrario, existe una hipermetilación aberrante o patológica que determina el silenciamiento de la expresión, pudiendo afectar a genes relacionados con el ciclo celular, factores de transcripción y genes supresores de tumores.

- *Modificación de histonas*. La cromatina está conformada por una unidad básica, el nucleosoma, formado por proteínas de tipo histonas que mantienen el ADN “superplegado”. Las histonas sufren diversas modificaciones postraduccionales (acetilación, fosforilación, metilación, isomerización de prolina y ubiquitinización), fundamentales en la regulación de la expresión génica; en particular, la acetilación de las histonas confiere a la cromatina una conformación fuertemente represora de la transcripción y contribuye, junto con la metilación del ADN, al silenciamiento génico.

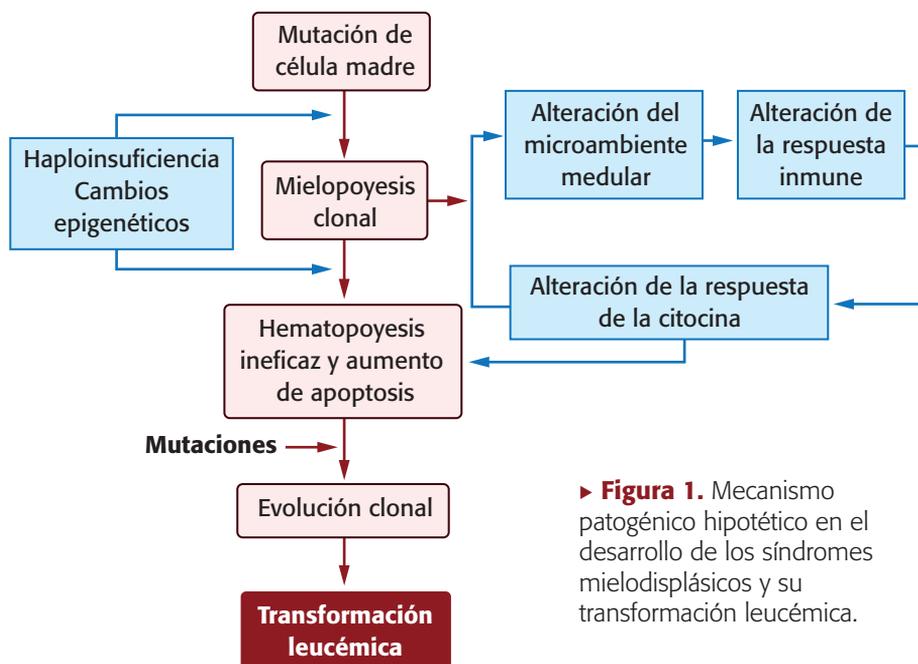
La transformación inicial se produce en la célula madre (*stem*) hematopoyé-

tica, de la que surge un clon anormal o dishemopoyético. Tras el daño inicial de los progenitores hematopoyéticos inducido por sustancias químicas, radiaciones, fármacos citotóxicos o mutaciones espontáneas, sucesivas alteraciones adicionales pueden afectar a estas células, confiriéndoles una ventaja proliferativa sobre la hematopoyesis normal, a la cual van desplazando; de forma paralela, también se producen alteraciones en el microambiente medular (aumento de la angiogénesis e inhibición de la apoptosis del clon patológico) y en la calidad de la respuesta inmune, lo que contribuye a que se desarrolle aún más el clon patológico (**fig. 1**).

Entre las alteraciones documentadas se encuentran la pérdida o ganancia de función de algunos genes, como consecuencia de mutaciones individuales, alteraciones cromosómicas (balanceadas o no balanceadas), o de fenómenos epigenéticos. Generalmente, se requiere la pérdida de función de ambos alelos de

un gen supresor de tumores para que su efecto leucemogénico se manifieste. Sin embargo, la haploinsuficiencia (pérdida de función de una sola copia del gen) da lugar a una reducción de los productos del gen, y también puede tener un papel patogénico. Existen crecientes evidencias de que este último mecanismo es fundamental en determinados SMD con deleciones de 5q, 7q y 20q.

El desplazamiento de la hematopoyesis normal se produce tanto por un problema físico de espacio en la médula ósea como por una inhibición de la hematopoyesis normal (apoptosis mediada por distintos factores solubles). Sin embargo, la línea celular que se está desarrollando es profundamente patológica, lo que ocasiona su destrucción medular (aborto intramedular o hematopoyesis ineficaz) y la generación de citopenias periféricas a pesar de una celularidad medular rica, pero dismórfica y funcionalmente anómala.



► **Figura 1.** Mecanismo patogénico hipotético en el desarrollo de los síndromes mielodisplásicos y su transformación leucémica.

Además, la línea en expansión manifiesta una importante inestabilidad genética, que conduce a la formación de nuevas clonas con trastornos genéticos secundarios adquiridos (“evolución clonal”) y un comportamiento biológico progresivamente alterado, que puede tener como expresión final el desarrollo de una leucemia aguda. Los genes implicados con mayor frecuencia en los SMD son los relacionados con el remodelado (*splicing*) del ácido ribonucleico (ARN) mensajero (p. ej., *SF3B1* y *SRSF2*), los implicados en la metilación del ADN (p. ej., *TET2* y *DNMT3A*), algunos que participan en el remodelado de la cromatina (p. ej., *ASXL1*) y otros que intervienen en la regulación de la transcripción del ADN a ARN (p. ej., *RUNX1* y *TP53*).

CLASIFICACIÓN

Según su etiología, pueden clasificarse en dos grupos: los SMD primarios, de etiología desconocida, o SMD *de novo*, y los SMD secundarios, que surgen tras el tratamiento con quimioterapia, radioterapia o exposición a derivados benzólicos. En general, los casos secundarios tienen una evolución más desfavorable.

Entre los sistemas de clasificación más conocidos están el del Grupo Franco-Americano-Británico (FAB), de 1982, basado en criterios morfológicos y actualmente en desuso, y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizada en 2016, que trata de integrar aspectos morfológicos, citogenéticos y moleculares, y que es el sistema actualmente recomendado (**tabla I**).

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

Esta clasificación trata de sintetizar el conocimiento actual sobre la enfermedad y de organizar los hallazgos de un

modo homogéneo y reproducible, para facilitar la asistencia y la investigación (**tabla I**). No pretende sustituir a los esquemas pronósticos (*véase más adelante*). Los elementos clave para la clasificación son:

- **Hematimetría y morfología:**
 - Número de citopenias.
 - Existencia de signos dishemopoyéticos en una o varias líneas mieloides (eritroide, granulocítica y megacariocítica).
 - Porcentaje de blastos y sideroblastos en anillo.
- **Citogenéticos:** cariotipo convencional.
- **Moleculares:** estudio de mutaciones somáticas que pueden ayudar al diagnóstico. Actualmente las mutaciones en el gen *SF3B1* confirman el subtipo “SMD con sideroblastos en anillo” en pacientes con pocos de estos elementos presentes (5-14%).

En la clasificación FAB se incluían los casos de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), pero en la actualidad se considera que dichos casos deben agruparse dentro de las denominadas *neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas*. También se incluían como SMD los casos en los que el porcentaje de blastos en la médula ósea estaba entre el 20% y el 30%. En la clasificación actual, los pacientes con más de un 20% de blastos sobre celularidad global se consideran casos de leucemias agudas mieloblásticas, independientemente del porcentaje que suponga la serie eritroide sobre la celularidad global.

El denominado *síndrome 5q-* merece una mención especial. Este término, de carácter histórico, se reserva a los casos de SMD que presentan anemia (generalmente macrocítica), trombocitosis, menos del 1% de blastos en la sangre periférica y menos del 5% en la médula ósea

Tabla I. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos (Organización Mundial de la Salud, 2016)

Descripción	Líneas displásicas	Citopenias ¹	% de SA entre los eritroblastos	Blastos % (MO/SP)	Citogenética
SMD con displasia unilínea (SMD-DUL)	1	1 o 2	< 15 %/ < 5 % ²	< 5/ < 1, no bastones de Auer	Cualquiera ⁴
SMD con displasia multilinea (SMD-DML)	2-3	1-3	< 15 %/ < 5 % ²	< 5/ < 1, no bastones de Auer	Cualquiera ⁴
SMD con sideroblastos en anillo (SMD-SA)					
SMD-SA-DUL	1	1 o 2	≥ 15 %/ ≥ 5 % ²	< 5/ < 1, no bastones de Auer	Cualquiera ⁴
SMD-SA-DML	2-3	1-3	≥ 15 %/ ≥ 5 % ²	< 5/ < 1, no bastones de Auer	Cualquiera ⁴
SMD con delección 5q aislada	1-3	1-2	Ausencia o aislados	< 5/ < 1, no bastones de Auer	Del(5q) aislada o con una adicional
SMD con exceso de blastos (SMD-EB)					
SMD-EB-1	0-3	1-3	Ausencia o aislados	5-9/2-4, no bastones de Auer	Cualquiera
SMD-EB-2	0-3	1-3	Ausencia o aislados	10-19/5-19 o bastones de Auer	Cualquiera
SMD inclasificable (SMD-I)					
Con 1% de blastos en SP	1-3	1-3	Ausencia o aislados	< 5/ = 1, no bastones de Auer	Cualquiera
Con DUL + pancitopenia	1	3	Ausencia o aislados	< 5/ < 1, no bastones de Auer	Cualquiera
Con alteraciones citogenéticas	0	1-3	< 15 % ³	< 5/ < 1, no bastones de Auer	Anomalías específicas de SMD

1. Citopenia: hemoglobina < 10 g/dl, plaquetas < 100 x 10⁹/l y/o RAN < 1,8 x 10⁹/l. 2. En presencia de mutación de *SF3B1*. 3. Los casos con ≥ 15% de SA y displasia relevante de serie roja serán clasificados como SMD-SA-DUL. 4. Excepto si cumple criterios de SMD con delección aislada de 5q.

MO: médula ósea; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; SA: sideroblastos en anillo; SMD: síndrome mielodisplásico; SP: sangre periférica.

además de la presencia de una deleción aislada e intersticial del brazo largo del cromosoma 5 en el estudio citogenético. Se observa con mayor frecuencia en mujeres, sigue un curso indolente con escasa o nula progresión clínica, y tiene la peculiaridad de mostrar una excelente respuesta al tratamiento con lenalidomida. Estos pacientes se incluyen en la clasificación OMS 2016 en la entidad “SMD con del(5q)”, que engloba también casos menos típicos, sin exceso de blastos y con alteración aislada en 5q (se admite una anomalía adicional que no involucre al cromosoma 7). Todos ellos tienen una evolución y respuesta al tratamiento con lenalidomida equivalentes, aunque no puedan recibir la denominación clásica.

La deleción 5q implica la pérdida intersticial de la banda 5q31, región que tiene gran importancia en la regulación de la hematopoyesis, ya que en ella se han identificado multitud de genes y factores reguladores de esta (*RPS14*, *miRNA 145*, *miRNA 146*, *C-FMS*, *FER*, *IRF1*, *EGR1* y otras interleucinas).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sintomatología

Se trata de procesos que suelen observarse en sujetos de edad avanzada y cuya expresión clínica principal deriva del síndrome de insuficiencia de la médula ósea (síndrome anémico, hemorrágico y aumento de infecciones). Como la citopenia más común es la anemia, en la mayoría de los pacientes predomina la sintomatología derivada del síndrome anémico (60%): disnea, cansancio, palpitaciones, acúfenos, *angor pectoris*, etc. También suelen presentar síntomas generales (35%) como astenia, anorexia o malestar inespecífico. Algunos pacientes presentan una diátesis hemorrágica relevante (20%), muchas veces no explicada

por los valores plaquetarios absolutos, y que refleja una trombopatía adquirida en el seno de la distrombopoyesis. También son frecuentes los episodios infecciosos de repetición, que tienen un alto índice de mortalidad, así como diversos fenómenos autoinmunes.

Exploración física

En la exploración física son evidentes los signos de anemia (palidez cutaneomucosa en el 75% de los pacientes) y hemorragias de la piel y las mucosas (20%), pero son raras las visceromegalias (hepatomegalia o esplenomegalia), excepto en los pacientes que desarrollan una hem siderosis postransfusional.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SMD se debe sospechar en todo paciente de edad avanzada que presente una anemia, acompañada o no de otras citopenias, en ausencia de una enfermedad de base que justifique el cuadro hematológico. El cuadro no suele responder a los tratamientos habituales (“anemia refractaria al tratamiento”), en el caso de que se hayan ensayado de una forma empírica. Se trata, por tanto, de un diagnóstico de exclusión, que puede verse apoyado por la detección de hallazgos dishemopoyéticos durante la revisión de un frotis de la sangre periférica, que se debe solicitar en caso de sospecha. Es importante tener en cuenta unas consideraciones generales a la hora de establecer el diagnóstico:

- “Mielodisplasia” no es sinónimo de “síndrome mielodisplásico”, ya que puede haber hasta un 5-10% de elementos displásicos en la médula ósea (dishemopoyesis fisiológica) y, además, existen muchas otras enfermedades y situaciones que pueden

cursar con displasia (deficiencias vitamínicas, talasemias, hepatopatías, fármacos, etc.).

- ¿Cómo definimos la citopenia? Las cifras de hemoglobina, granulocitos, neutrófilos y plaquetas para definir una citopenia según los criterios de la clasificación OMS 2016 vienen reflejadas en la **tabla II**.

Cifras hematoperiféricas por encima de estos valores no invalidan el diagnóstico de SMD, si existen dismorfias y/o alteraciones citogenéticas concluyentes.

Datos de laboratorio

En el hemograma es característica la presencia de una o varias citopenias; la más frecuente (90%) es la anemia. Le sigue la trombocitopenia (45%) y la neutropenia (40%). Si existe monocitosis persistente (absoluta en más de $1,0 \times 10^9/l$ y relativa en más del 10%), probablemente estemos ante una LMMC en vez de un SMD, especialmente si se acompaña de displasia de la serie granulocítica.

Hallazgos citológicos: semiología de la dishemopoyesis

Cuando tenemos la sospecha de la existencia de un SMD, hay que hacer un detallado estudio de las alteraciones morfológicas de las células hematopoyéticas tanto en la sangre periférica como

en la médula ósea. Es importante valorar la displasia tanto cualitativa como cuantitativamente.

Valoración cualitativa de la displasia (hallazgos citológicos)

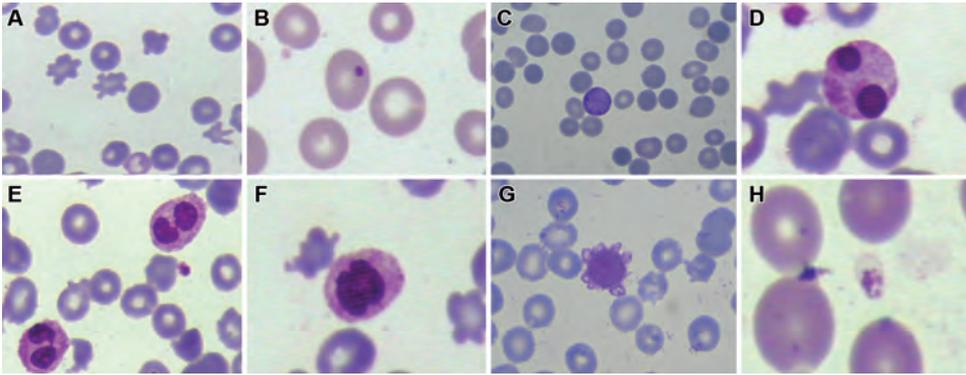
Sangre periférica

En más del 90% de los casos se objetiva una anemia macrocítica normocrómica, aunque en los SMD con sideroblastos en anillo es posible que sea normocítica e hipocroma. El índice reticulocitario es bajo para el grado de anemia. Morfológicamente, pueden observarse diversas alteraciones del tamaño y de la forma de los hematíes (anisopoiquilocitosis) (**fig. 2**), o la presencia de un punteado basófilo grueso. En algunos pacientes, especialmente en los SMD con sideroblastos en anillo, puede observarse una doble población de hematíes en la sangre periférica, una normocrómica y otra hipocrómica.

La neutropenia aislada es excepcional y casi siempre forma parte del cuadro de pancitopenia. Morfológicamente, existen datos de disgranulopoyesis, como son la disminución o ausencia de granulación citoplasmática en los neutrófilos y anomalías en la segmentación nuclear, siendo típica la hiposegmentación o pseudo-Pelger (**fig. 2**). También pueden evidenciarse cuerpos de Döhle, que aparecen como inclusiones citoplasmáticas basófilas y que suelen ser de un tamaño menor a los que existen en la anomalía de May-Hegglin.

Tabla II. Definición de las citopenias (criterios de la Organización Mundial de la Salud, 2016)

Cifra de hemoglobina	< 100 g/l (< 10 g/dl)
Cifra de neutrófilos	< $1,8 \times 10^9/l$ (< 1.800/ μ l)
Cifra de plaquetas	< $100 \times 10^9/l$ (< 100.000/ μ l)



► **Figura 2.** Hallazgos citológicos en sangre periférica. A. Anisopoikilocitosis. B. Howell-Jolly. C. Anillo de Cabot. D y E. Granulocitos con defectos de segmentación nuclear. F. Granulocito con núcleo en espejo. G. Plaqueta con pseudópodos. H. Plaqueta parcialmente degranulada.

La presencia de anisotrombia, plaquetas gigantes (macrotrombocitos), plaquetas degranuladas o con prolongaciones pseudopódicas no es infrecuente (**fig. 2**), y hasta en el 20% de los pacientes el cuadro inicial es de anemia y trombocitopenia.

Médula ósea

Tanto el producto del aspirado como la médula ósea obtenida mediante biopsia suelen ser normocelulares o hiper celulares en la mayor parte de los casos. Las diferentes líneas celulares muestran una variada semiología dismórfica (**tabla III**). En menos del 15% de los casos la médula es hipocelular (SMD hipoplásicos). La serie eritroide se encuentra casi siempre aumentada y presenta un conjunto de alteraciones morfológicas, que se denominan *diseritropoyesis*. Así, es frecuente observar formas megaloblásticas, cariorrexis (fragmentación nuclear, fase que precede a la picnosis), binuclearidad o multinuclearidad, puentes intercitoplasmáticos, asincronismos madurativos y punteado basófilo (**fig. 3**). La dismorfia en la serie granulocítica (disgranulopoyesis) se manifiesta en forma de una des-

viación a la izquierda, con predominio de formas inmaduras, elementos degranulados, cuerpos de Döhle, condensación cromatínica anormal, hiposegmentación nuclear (pseudo-Pelger), hipogranulación y formas gigantes (**fig. 3**). La distrombopoyesis en la médula ósea se expresa de diversas formas: megacariocitos hipoploides o multinucleados con núcleos dispersos y las distintas dismorfias plaquetarias comentadas anteriormente (**fig. 3**). En conjunto, la existencia de *diseritropoyesis*, *distrombopoyesis* y *disgranulopoyesis* se conoce como *dishemoyesis* o *dismielopoyesis* (**tabla III**).

Con respecto a la citoquímica, la tinción más importante es la encaminada a detectar el hierro medular y la presencia de sideroblastos en anillo. Se trata de eritroblastos que muestran un acúmulo intramitocondrial de hierro, que no puede incorporarse al grupo *hemo* y que se dispone formando gránulos (cinco o más) de forma concéntrica en torno al núcleo (al menos un tercio de la circunferencia nuclear) (**fig. 3**). La tinción del hierro (tinción de Perls) demostrará gránulos de hemosiderina en más de un tercio de la circunferencia nuclear y

Tabla III. Semiología de la dishemopoyesis. Valoración cualitativa de la displasia

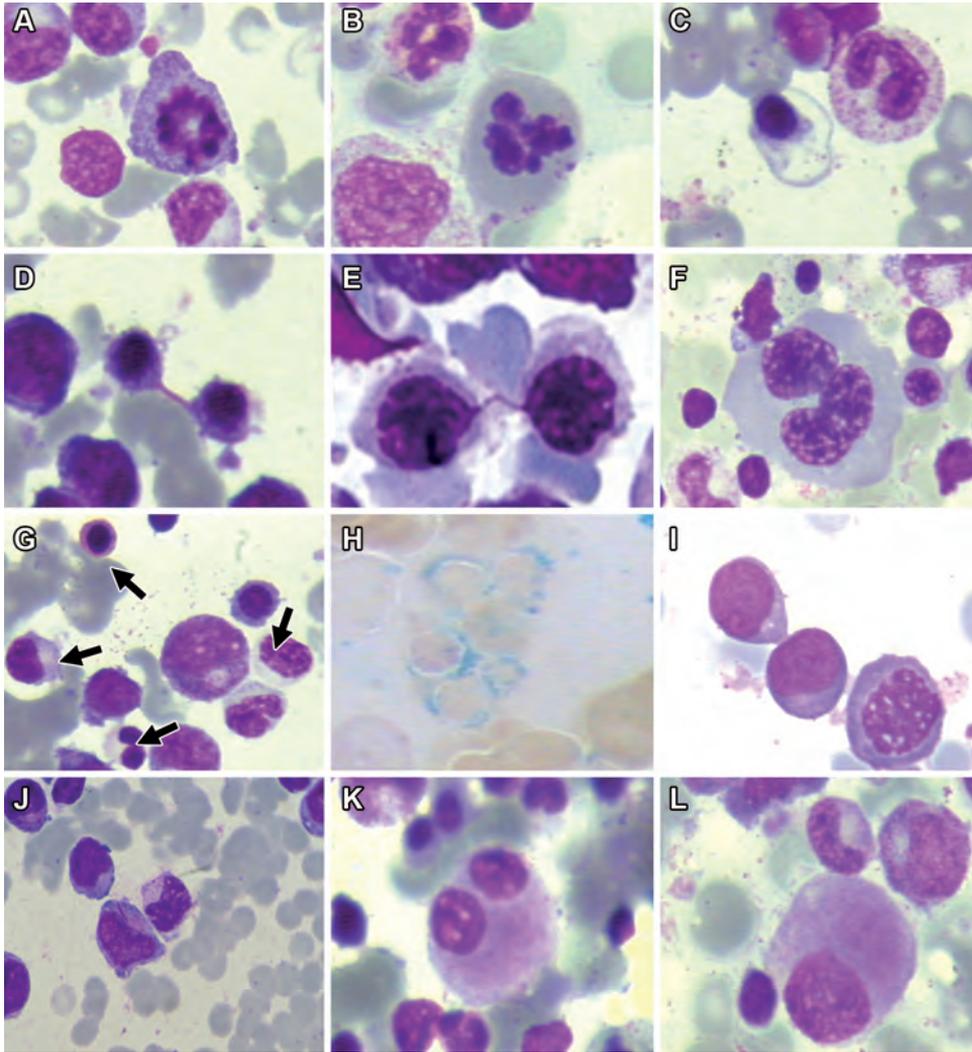
Trastorno	Rasgos relevantes	Anomalías menos relevantes
Diseritroyesis	<ul style="list-style-type: none"> • Puentes internucleares • Eritroblastos multinucleados • Eritroblastos con tinción de ácido peryódico de Schiff positiva • Sideroblastos patológicos (tipos III y IV) • Defectos graves de hemoglobinización • Cambios megaloblásticos • Punteado basófilo grosero • Anillos de Cabot • Irregularidad en el contorno nuclear (gemaciones, apéndices, cariorrexis, incisuras) • Mitosis anómalas 	<ul style="list-style-type: none"> • Puentes intercitoplasmáticos • Eritroblastos binucleados • Eritroblastos vacuolados
Disgranulopoyesis	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos de segmentación nuclear (seudo-Pelger, condensaciones anómalas, núcleos en anillo...) • Gigantismo granular (gránulos pseudo-Chédiak) • Coexistencia en un mismo granulocito de hiposegmentación e hipogranulación 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipogranularidad • Pleocariocitosis • Granulación tóxica • Cuerpos de Döhle • Apéndices nucleares
Dismegacariopoyesis	<ul style="list-style-type: none"> • Micromegacariocitos • Megacariocitos monolobulados 	<ul style="list-style-type: none"> • Anisotropmia • Plaquetas gigantes (seudo-Bernard-Soulier) • Hipogranulación • Vacuolización • Megacariocitos hipersegmentados • Lóbulos dispersos o núcleos sueltos • Asincronía madurativa del núcleo-citoplasma

el aumento del metal en los macrófagos (hierro reticular o macrofágico).

Además, se pueden observar diversas alteraciones en otros estudios de tinción citoquímica, y así, puede evidenciarse un grado de positividad y distribución anormal para la mieloperoxidasa y el glucógeno (tinción del ácido peryódico

de Schiff, PAS positividad) en la serie granulocítica, que también puede expresar una baja puntuación de fosfatasa alcalina granulocítica.

Junto a las células dismórficas anteriores, que tienen su contrapartida en la cadena madurativa de la hematopoyesis fisiológica, en los SMD puede aparecer



► **Figura 3.** Dishematopoyesis en médula ósea. A. Núcleo con cariorrexis. B. Eritroblasto con múltiples gemaciones nucleares y seudonúcleos. C. Eritroblasto con importante defecto de hemoglobinización. D. Puente intercitoplasmático. E. Puente internuclear. F. Eritroblasto multinucleado. G. Disgranulopoyesis: mielocito hipoplásico, hipogranulación y neutrófilo tipo pseudo-Pelger. H. Sideroblastos tipo 4 (en anillo). I. Se observan dos blastos. J. Bastón de Auer. K. Dismegacariopoyesis: megacariocito bilobulado. L. Megacariocito monolobulado.

**Tabla IV. Valoración cuantitativa de la displasia
(criterios de la Organización Mundial de la Salud, 2016)**

- Diseritropoyesis: > 10% de eritroblastos displásicos (valoración sobre 100 elementos de la serie)
- Disgranulopoyesis: > 10% de granulocitos displásicos (valoración sobre 100 elementos de la serie)
- Dismegacariopoyesis: > 10% de megacariocitos displásicos (valoración sobre 30 elementos de la serie)

un número variable de elementos patológicos muy inmaduros denominados *blastos*. Los de tipo 1 son mieloblastos con alta relación núcleo-citoplásmica, nucléolos prominentes y sin granulación citoplasmática, mientras que los blastos de tipo 2 presentan algún gránulo azurófilo y un núcleo de localización central. A diferencia de los promielocitos, los blastos carecen de una zona clara alrededor del núcleo, denominada *arcoplasma*. Su porcentaje en la médula define distintas entidades dentro de los SMD, y cuando suponen el 20% o más de los elementos formes medulares se habla de *leucemia aguda*.

Otros signos de dishemopoyesis

La histología medular puede descubrir un grado variable de fibrosis en algunos casos, así como una disposición anormal (central, en racimos) de los precursores granulopoyéticos inmaduros (precursores inmaduros de localización anormal, ALIP en la terminología anglosajona).

Algunos pacientes presentan alteraciones diversas en los hematíes, como el descenso de algunas enzimas (piruvatoquinasa, 2,3-difosfoglicerato), expresión anómala de determinados antígenos de membrana, aumento de hemoglobina A2 y F, y rasgos similares a los hallados en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Estudios funcionales de los neutrófilos demuestran alteraciones del quimiotactismo, fagocitosis, bacteriolisis, etc.

El funcionamiento plaquetario se halla muchas veces comprometido como consecuencia de una trombopatía adquirida de mecanismo complejo (anomalías en la adhesión, agregación y/o reacción de liberación).

Valoración cuantitativa de la displasia

Desde el punto de vista cuantitativo, tenemos que valorar el porcentaje de células displásicas en cada línea celular según los criterios de la OMS (que debe ser superior al 10% de células displásicas en cada línea hematopoyética) (**tabla IV**), el porcentaje de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea (**tabla V**) y el porcentaje de sideroblastos patológicos en la tinción de Perls de la médula ósea (**tablas I y VI**).

Otros datos biológicos

Con una frecuencia variable pueden hallarse los datos biológicos que se detallan a continuación.

Estudio del metabolismo del hierro

En los pacientes con SMD, la sideremia suele estar aumentada, así como la ferritina sérica y la eritrocítica. La transferrina y el índice de saturación de la transferrina (IST) suelen ser normales. El estudio de la cinética del hierro con isóto-

Tabla V. Porcentaje de blastos en la médula ósea y en la sangre periférica

% blastos en médula ósea

- Recuento sobre 500 células en dos extensiones
- Recuento diferencial de todas las líneas hematopoyéticas (mieloide y linfoide) y en todos los estadios

En la clasificación OMS 2016 ya no es preciso efectuar recuentos de blastos sobre la celularidad no eritroide (sin eritrocitos, linfocitos, plasmáticas o mastocitos) como exigía la clasificación OMS 2008 en los casos que tenían más de un 50 % de celularidad eritroide.

% blastos en sangre periférica

- Recuento sobre 200 leucocitos

Tabla VI. Definición de sideroblastos en anillo (tinción de Perls) (criterio de la Organización Mundial de la Salud)

Eritroblasto en el que un tercio o más de su contorno nuclear está rodeado por cinco o más gránulos de hemosiderina

pos radiactivos muestra un claro patrón de eritropoyesis ineficaz, con una disminución rápida del hierro plasmático, una incorporación a los hematíes lenta y un depósito aumentado en los órganos de reserva. En los pacientes con sobrecarga transfusional esta situación es especialmente evidente y se refleja en un aumento de la sideremia, con una tasa normal o baja de transferrina, un IST elevado y una importante elevación de la ferritina sérica.

Otros parámetros bioquímicos

La lactatodeshidrogenasa (LDH) puede estar elevada, así como el ácido úrico y la bilirrubina, y la haptoglobina sérica puede estar descendida, como expresión de la hemólisis intramedular (por apoptosis de los precursores). Son frecuentes las alteraciones inmunes como la presencia de autoanticuerpos (antinucleares, antiplaquetarios, etc.), hipergammaglobulinemia policlonal, hipogammaglobulinemia e incluso gammapatías monoclonales.

Citometría de flujo

Ningún parámetro inmunofenotípico ha demostrado ser absolutamente específico de los SMD, aunque el estudio de anomalías en los patrones de diferenciación y/o la expresión aberrante de antígenos en progenitores y células mieloides puede ser una ayuda para su diagnóstico. Se han desarrollado sistemas de puntuación basados en la combinación de parámetros inmunofenotípicos que han mostrado una alta sensibilidad y una aceptable especificidad para diferenciar los SMD de bajo grado de otras causas de citopenia. La citometría también resulta útil en el diagnóstico diferencial con otras citopenias no clonales y en el seguimiento de los pacientes de alto riesgo con blastos para la detección de enfermedad residual.

Estudios citogenéticos

La citogenética es imprescindible desde el punto de vista pronóstico; hay

Tabla VII. Frecuencia de las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos

Alteraciones más frecuentes	del(5q), del(7q), +8	30%
Alteraciones menos frecuentes	del(20), inv(17), del(17p), del(12p), del(13q), del(Y), +21 Tres o más alteraciones	10%

alteraciones citogenéticas características de los SMD, pero solo son diagnósticas en circunstancias concretas (*véase SMD inclasificable*).

La detección de anomalías cromosómicas ha permitido esclarecer la patogenia de estas enfermedades. Además, sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial y tiene importancia en el pronóstico y en la decisión terapéutica.

En el momento del diagnóstico, se encuentran alteraciones citogenéticas en el 40-50% de los SMD *de novo* y en más del 80% de los secundarios a tratamientos radioterápicos y/o quimioterápicos.

La frecuencia de las alteraciones citogenéticas aumenta con la gravedad de la enfermedad y con el riesgo de transformación leucémica. Así, mientras solo el 15-20% de los casos de anemia refractaria (AR) o de anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS) presentan alteraciones, cerca del 75% de los casos de AR con exceso de blastos (AREB) tienen anomalías en su cariotipo.

Las anomalías del cariotipo que con más frecuencia se encuentran son las que afectan a los cromosomas 5, 7 y 8. Dichas anomalías suponen el 30% de las alteraciones cromosómicas de los SMD. La más frecuente consiste en la pérdida de material cromosómico (deleciones totales o parciales) de los cromosomas 5 y 7, y más infrecuentemente de otros cromosomas (12, 20, Y) y la trisomía del cromosoma 8 (**tabla VII**).

Desde el punto de vista molecular, la deleción de material cromosómico supone la pérdida de genes supresores tumorales, cambios epigenéticos y la alteración de la producción de factores reguladores de la hematopoyesis.

Las traslocaciones son muy poco frecuentes en los SMD (a diferencia de las leucemias y los linfomas), y lo habitual es la pérdida o ganancia de material cromosómico (*véase capítulo 32*). Estas alteraciones típicas de los SMD se encuentran también en algunas leucemias agudas mieloblásticas, pero en los SMD nunca se demuestran otro tipo de alteraciones específicas de algunas leucemias agudas mieloblásticas *de novo*, como son la t(15,17), la t(8,21) o la inv(16).

Diversos estudios han demostrado el valor pronóstico, tanto para la supervivencia como para el riesgo de evolución a leucemia aguda, de las alteraciones cromosómicas (**tabla VIII**). Los pacientes con alteraciones de buen pronóstico evolucionan menos frecuentemente a leucemia aguda y tienen supervivencias más prolongadas. La presencia de cariotipos complejos (más de tres lesiones) posee un valor pronóstico especialmente adverso. Se discute todavía la importancia pronóstica independiente de los cariotipos monosómicos (presencia de dos monosomías, o de una monosomía junto a otra u otras anomalías cariotípicas).

En los sujetos que desarrollan una leucemia aguda secundaria a un SMD es común la adquisición de nuevas alteraciones

cromosómicas, a las que se atribuye un importante papel patogénico en la transformación blástica. La monosomía del cromosoma 7 se asocia con mucha frecuencia a los SMD secundarios a tratamiento con quimioterapia/radioterapia y a la exposición a agentes ambientales tóxicos.

Estudios de cultivo in vitro de la médula ósea

Los estudios de los cultivos medulares han permitido comprender mejor la naturaleza de estos procesos. El patrón de crecimiento es diferente en las diversas formas de SMD, presentando un patrón de crecimiento disminuido o ausente, tanto para las colonias mixtas como para las granulocito-macrofágicas (UFC-GM), eritroides o megacariocíticas. En muchos casos pueden presentar un patrón normal (SMD sin exceso de blastos), mientras que el de los SMD con exceso de blastos es de crecimiento leucémico. A diferencia del resto de los SMD, los pacientes con LMMC muestran un patrón de gran crecimiento que recuerda al de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas (aumentado).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea con otras causas de citopenias periféricas, y para su distinción una herramienta muy útil es el estudio morfológico de la médula ósea. La frontera existente entre la leucemia aguda y los SMD con blastos viene definida por el punto de corte del 20% en los blastos presentes en la médula ósea o la sangre periférica. Las alteraciones cariotípicas estructurales pueden servir de ayuda en el diagnóstico diferencial entre los SMD hipoplásicos, la anemia aplásica y las leucemias oligoblásticas (**tabla IX**).

Los pacientes con estados carenciales (déficit de vitamina B₁₂, ácido fólico

o hierro) y los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, pueden tener leves signos displásicos.

PRONÓSTICO

El curso clínico y la supervivencia de los pacientes con SMD es muy variable (la mediana de supervivencia oscila entre los 5 meses del SMD con exceso de blastos tipo 2 y los 70 meses del SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea). Algunos pacientes permanecen estables durante años, mientras que otros evolucionan a leucemia aguda mieloblástica en meses. También pueden desarrollar una pancitopenia grave sin aumento de la proporción de blastos o progresar a un subtipo de SMD de peor pronóstico.

La mayor parte de los pacientes fallecen, sin evolucionar a una leucemia aguda, como consecuencia de infecciones, complicaciones hemorrágicas o el empeoramiento de las enfermedades asociadas, a causa del fallo medular.

Las variables reconocidas como de mayor impacto pronóstico, por orden de importancia, son la citogenética, la proporción medular de blastos y el número y grado de las citopenias. Otros factores pronósticos adversos son la edad avanzada, la dependencia transfusional, las comorbilidades asociadas o el deterioro del estado general; también el aumento de la LDH, la beta₂-microglobulina, o la ferritina en el plasma; la presencia de ALIP y fibrosis medular, el aumento de la expresión de p53 y del gen *WT-1*, y los SMD secundarios a quimioterapia/radioterapia.

Para establecer el pronóstico de forma individualizada se han diseñado diferentes índices que estratifican a los pacientes en grupos de riesgo. El más evolucionado es el Índice Pronóstico Internacional Revisado o IPSS-R (del inglés *International Prognostic Scoring System, revised*), que se muestra en la **tabla X**. El

Tabla VIII. Impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos

Subgrupo pronóstico	Anomalías citogenéticas
Muy bueno	-Y, del(11q) aisladas
Bueno	Normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas. Anomalías dobles que incluyan del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada. Cualquier otra anomalía única o doble independiente
Malo	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas. Anomalías dobles que incluyan -7/del(7q). Anomalías complejas con tres anomalías
Muy malo	Anomalías complejas con más de tres anomalías

Tabla IX. Diagnóstico diferencial del síndrome mielodisplásico hipoplásico

Aplasia medular	En el síndrome mielodisplásico hipoplásico hay displasia y alteraciones citogenéticas que son raras en la aplasia medular (5%)
Leucemia aguda hipocelular	El síndrome mielodisplásico con exceso de blastos (SMD-EB) hipocelular tiene menos de un 20% de blastos respecto al total de células nucleadas

Tabla X. Índice Pronóstico Internacional Revisado (International Prognostic Scoring System, revised, IPSS-R)

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cariotipo*	Muy bueno	-	Bueno	-	Intermedio	Malo	Muy malo
Blastos en médula ósea	≤ 2%	-	> 2 < 5%	-	5-10%	> 10%	-
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10	-	8- < 10	< 8	-	-	-
Plaquetas (×10 ⁹ /l)	≥ 100	50 < 100	< 50	-	-	-	-
Neutrófilos (×10 ⁹ /l)	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

*Cariotipo: muy bueno: -Y, del(11q); bueno: normal, del(5q), del(12p), del(20q), dobles alteraciones que incluyan del(5q); intermedio: del(7q), +8, +9, +19, i(17q), cualquier otra alteración única o doble; malo: -7, inv3/t(3q)/del(3q), alteración doble que incluya -7/del(7q), cariotipo complejo con tres alteraciones; muy malo: cariotipo complejo con más de tres alteraciones.

Modificado de Greenberg et al. Blood. 2012.

Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) ha realizado grandes aportaciones al estudio de los factores pronósticos en los SMD.

El análisis periódico de la sangre periférica y de la médula ósea es un medio útil y sencillo para estudiar la progresión (rápida o lenta) a leucemia aguda y la monitorización de los cambios subclínicos (evolución clonal).

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento a día de hoy en estos pacientes es satisfactorio, por lo que siempre que exista la posibilidad de incluir al paciente en un ensayo clínico terapéutico, esa será la decisión más acertada.

El elemento básico son los cuidados de soporte, sobre los que se apoyan los tratamientos dirigidos a modificar la historia natural de la enfermedad cuando la gravedad del cuadro lo requiere y el estado del paciente lo permite. El tratamiento de soporte incluye la vigilancia adaptada al riesgo, la transfusión de concentrados de hematíes y/o plaquetas si la situación lo precisa, la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis para combatir la anemia, de antibióticos para tratar las infecciones y el uso frecuente de los quelantes del hierro.

Dado que la edad de estos pacientes suele ser superior a 50 años y con frecuencia superior a los 70, es especialmente importante la evaluación del estado basal (edad, sexo, hábitos, estado nutricional, enfermedades asociadas y comorbilidad), lo que permite estimar el riesgo de fallecimiento no relacionado con el SMD y a continuación estimar el riesgo de fallecimiento relacionado con la enfermedad mediante el IPSS-R, con el fin de que el plan terapéutico sea lo más personalizado posible.

La supervivencia desde el diagnóstico de los SMD de "mayor riesgo" está muy

acortada (menos de 30 meses de mediana), por lo que es justificable el empleo de los tratamientos más agresivos. El único tratamiento curativo disponible en la actualidad es el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH), que solo es aplicable a una pequeña proporción de los pacientes. Sin embargo, en los últimos años han surgido diversos tratamientos, como los agentes hipometilantes (5-azacitidina), capaces de prolongar la supervivencia de estos pacientes, reducir su riesgo de transformación leucémica y mejorar su calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Por el contrario, la supervivencia desde el diagnóstico de los pacientes de "menor riesgo" (mediana igual o superior a 30 meses) recomienda un tratamiento más conservador, dirigido a mejorar la CVRS e incluso una vigilancia cuidadosa sin tratamiento.

Modalidades de tratamiento

Vigilancia activa

No todas las personas con un SMD requieren tratamiento. Si el paciente está asintomático, no presenta citopenias graves y su supervivencia estimada es mayor de 30 meses, puede no necesitar iniciar ningún tratamiento.

Tratamiento de soporte

Se trata de un tratamiento que no modifica la historia natural de la enfermedad pero que mejora la CVRS. Es el punto de partida para cualquier paciente sintomático o que presenta datos biológicos que pueden comprometer su calidad de vida.

La administración periódica de transfusiones de concentrados de hematíes y de plaquetas, y de antibióticos en los pacientes neutropénicos infectados, es necesaria en la mayoría de los casos.

Algunos pacientes de menor riesgo pueden beneficiarse del uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina o la darbepoyetina.

Agentes estimulantes de la eritropoyesis y quelantes del hierro

La utilización de estos es especialmente útil en pacientes con diagnóstico reciente, anemia no muy intensa, escasos requerimientos transfusionales y niveles séricos de eritropoyetina endógena inadecuadamente bajos para el grado de anemia. Su combinación con factor de crecimiento de granulocitos (G-CSF) puede ayudar en algunos casos, especialmente en presencia de sideroblastos en anillo. El empleo aislado de G-CSF tiene una utilidad muy limitada y la utilización de los agentes estimulantes de la trombopoyesis todavía se encuentra en fase de investigación.

Cuando se desarrolla una sobrecarga férrica (hemosiderosis) franca (ferritina sérica mayor de 1.000 ng/ml en presencia de un índice de saturación de transferrina elevado) puede ser necesario administrar un tratamiento quelante del hierro. Antes se utilizaba la desferrioxamina, pero sus toxicidades, junto con la necesidad de la administración subcutánea o intravenosa y su pobre penetración intracelular, han estimulado el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces de administración oral como el deferasirox y la deferiprona (de utilidad limitada en el SMD por empeoramiento de las citopenias), que han venido a resolver dichos problemas. El tratamiento quelante es especialmente útil en los pacientes de menor riesgo con una expectativa de vida prolongada (buen estado basal) y también en los de mayor riesgo que van a ser sometidos a alo-TPH, puesto que la sobrecarga férrica reduce la supervivencia y aumenta el riesgo de infección fúngica invasora en estos últimos pacientes.

Agentes hipometilantes

- *5-azacitidina*: ha sido el primer fármaco que ha cambiado la historia natural de la enfermedad, al demostrar una ventaja en la supervivencia frente al tratamiento exclusivamente de soporte en los pacientes de mayor riesgo. La 5-azacitidina también puede revertir la dependencia transfusional y la evolución a leucemia aguda, si bien las respuestas son del 40-60% y de poca duración (mediana 15 meses).
- *Decitabina*: es un agente de eficacia similar a la 5-azacitidina, pero no existen datos tan sólidos de eficacia y supervivencia en los pacientes con SMD.

Agentes inmunomoduladores

- *Lenalidomida*: es un derivado de la talidomida con un efecto muy pleiotrópico (antiangiogénico, antiproliferativo, inmunomodulador, etc.), especialmente eficaz en los pacientes con delección 5q, en los que elimina selectivamente el clon tumoral produciendo una tasa de respuestas del 75% en forma de independencia transfusional, y más del 50% de respuestas citogenéticas, lo que tiene un impacto favorable en la supervivencia global y en la supervivencia libre de leucemia aguda. Su eficacia en pacientes con anemia de bajo riesgo sin delección 5q es más limitada (la independencia transfusional solo se logra en el 26% de los pacientes).

Agentes inmunosupresores

En algunos SMD existe una respuesta inmune frente a los progenitores anormales, lo que es más frecuente en los

SMD hipoplásicos. Estos pacientes pueden responder a un tratamiento inmunosupresor (30%), especialmente si el tratamiento va dirigido a los linfocitos T, como ocurre con la combinación de globulina antitimocítica (ATG) y ciclosporina A. En casos infrecuentes, la respuesta inmune se dirige solo frente a los precursores de la línea eritroide (aplasia pura de células rojas) y megacariocítica (trombocitopenia amegacariocítica), y el tratamiento inmunosupresor suave (glucocorticoides o ciclosporina A) puede provocar respuestas terapéuticas.

Quimioterapia intensiva y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

La quimioterapia intensiva está indicada en los pacientes de mayor riesgo en presencia de más de un 10% de blastos en la médula ósea o más de un 5% en sangre periférica, con el objetivo de facilitar la realización del alo-TPH. Si la citogenética es desfavorable, puede ser conveniente sustituir la quimioterapia intensiva por los fármacos hipometilantes, con una estrecha vigilancia del paciente. El alo-TPH solo se podrá realizar en aquellos pacientes que tengan una situación basal adecuada y en los que la mortalidad relacionada con el trasplante se considere aceptable (véase *tabla IX, capítulo 12*). La fuente de progenitores más común es un donante familiar emparentado, aunque en algunas situaciones se puede recurrir a donantes alternativos.

En la actualidad el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (mini-alo-TPH), con menor morbilidad y aceptable tolerancia, y el mejor control de la enfermedad del injerto contra el huésped, están permitiendo ampliar poco a poco la proporción de pacientes de mayor riesgo que son finalmente trasplantados.

Esquema general del tratamiento

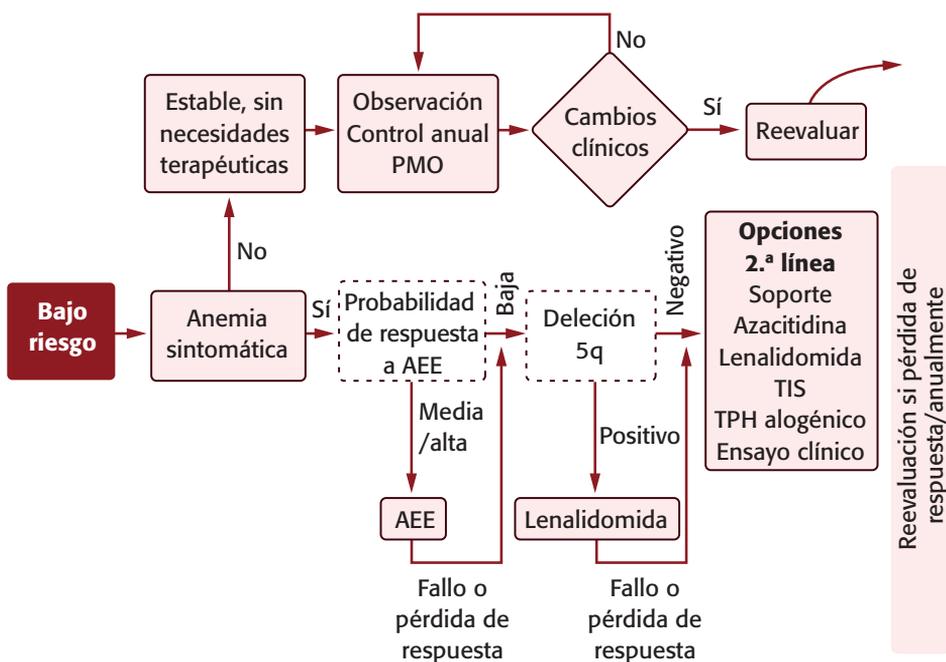
Pacientes de “menor riesgo” (IPSS-R muy bajo o bajo)

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo son mejorar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, prolongar la supervivencia. En estos casos suele ser suficiente con una vigilancia activa y un tratamiento de soporte activo (**fig. 4**). Si el paciente tiene un SMD con alteración aislada de 5q y es dependiente de transfusiones, puede beneficiarse del tratamiento con lenalidomida. Numerosos fármacos están en investigación clínica en estos pacientes con el objetivo de evitar la dependencia transfusional, por lo que, siempre que sea posible, se recomienda su inclusión en estos estudios.

Pacientes de “mayor riesgo” (IPSS-R alto o muy alto)

Estos pacientes tienen mal pronóstico, con una rápida evolución a leucemia aguda y una corta supervivencia, por lo que si el sujeto tiene una buena situación basal, el objetivo debe ser la curación; por eso, siempre que sea posible, se efectuará un alo-TPH, generalmente precedido de tratamiento (en presencia de más del 10% de blastos) con quimioterapia intensiva del tipo utilizado en la leucemia mieloide aguda o hipometilantes (especialmente si presenta una citogenética desfavorable) (**fig. 5**). Si no es posible el trasplante, el tratamiento se debe basar en el uso de agentes hipometilantes.

Cuando el paciente desarrolla una leucemia aguda, el tratamiento que se instaura es el correspondiente a esta enfermedad. Generalmente, el antecedente de SMD empeora el pronóstico de la leucemia, puesto que con mayor frecuencia es resistente al tratamiento por haber surgido sobre una hematopoyesis anómala.



► **Figura 4.** Algoritmo de tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de “menor riesgo” (denominados como “Bajo riesgo”). Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos.
 AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; PMO: punción de médula ósea; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Para este tipo de pacientes de alto riesgo, en el momento del diagnóstico o por el fracaso del tratamiento, es especialmente relevante explorar el potencial de otros tratamientos en investigación clínica, dado el mal pronóstico a corto plazo.

Pacientes de riesgo intermedio

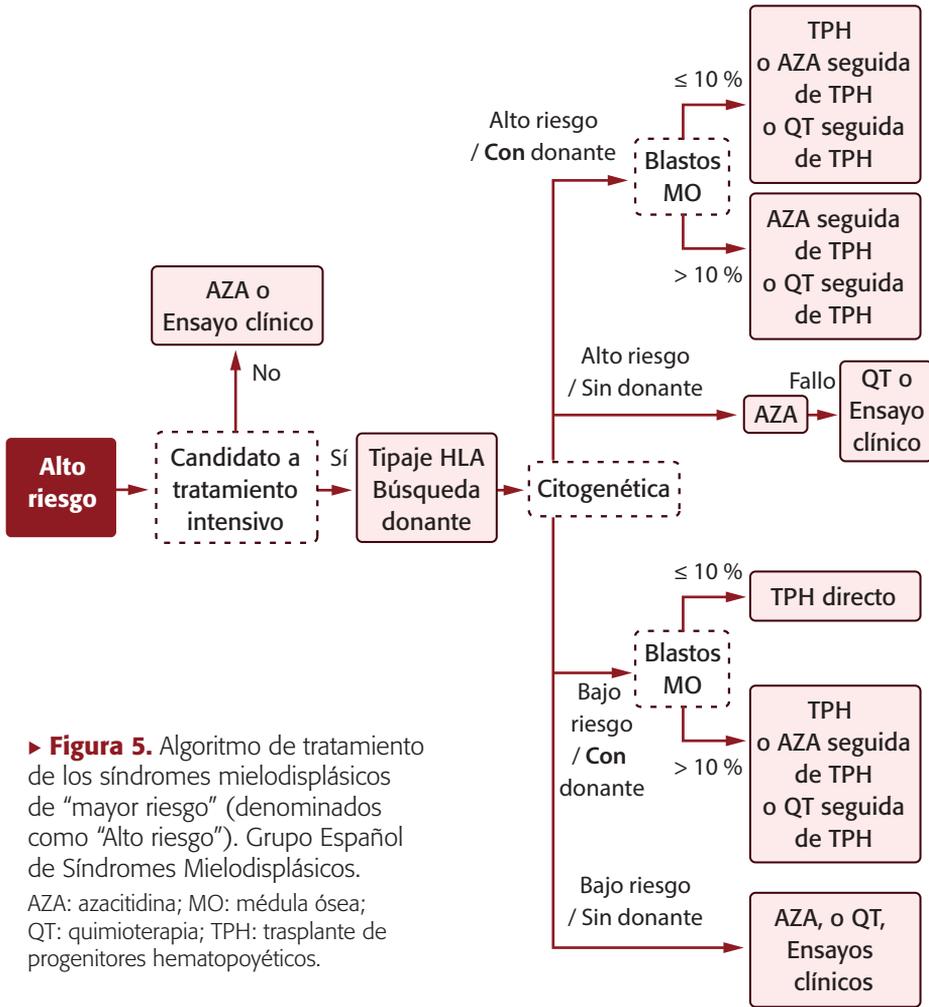
Los pacientes de riesgo intermedio suponen un problema clínico específico. En general se trata de llevarlos hacia uno de los dos grupos anteriores en función de su configuración en los denominados “factores modificadores” del IPSS-R (edad, estado funcional según la escala ECOG, ferritina sérica, LDH, beta₂-microglobulina), la presencia de trombocitopenia muy marcada (< 30 × 10⁹/l) o la

existencia de mutaciones genéticas que pueden refinar el pronóstico (buen pronóstico: *SF3B1*; mal pronóstico: *TP53*, *CBL*, *EZH2*, *RUNX1*, *U2AF1* o *ASXL1*). Si con estos matices la supervivencia estimada es menor de 30 meses, el GESMD considera que deberían manejarse como pacientes de “mayor riesgo”.

FORMAS ESPECIALES DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Síndromes mielodisplásicos secundarios (relacionados con tratamientos radioterápicos y/o quimioterápicos)

Diversos agentes utilizados para el tratamiento del cáncer poseen un reconoci-



► **Figura 5.** Algoritmo de tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de “mayor riesgo” (denominados como “Alto riesgo”). Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos.
 AZA: azacitidina; MO: médula ósea; QT: quimioterapia; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

do potencial mutagénico, especialmente los alquilantes. Por ello, algunos pacientes tratados con dichos agentes pueden desarrollar un cuadro hematológico superponible al de los SMD. Estos cuadros suelen ocurrir de 5 a 10 años después del tratamiento, si el paciente estuvo expuesto a agentes alquilantes), aunque en los que recibieron inhibidores de la topoisomerasa II suele ocurrir antes (2-3 años). Además del tipo de citostático usado, la edad avanzada y la esplenectomía aumentan el riesgo de SMD secundario.

Clínicamente, se manifiestan con pancitopenia, y la médula es hipoplásica, frecuentemente fibrótica, con displasia trilineal y escasos blastos; con el tiempo se produce un exceso de blastos, que aboca ineludiblemente a una leucemia aguda mieloblástica.

La respuesta terapéutica es escasa, y sorprende que en la gran mayoría de los casos se pueden demostrar alteraciones citogenéticas específicas, que involucran casi siempre al cromosoma 7 (monosomía 7) y/o al cromosoma 5.

Síndromes mielodisplásicos infantiles

Estas raras enfermedades predominan en niños varones menores de 15 años y constituyen un grupo heterogéneo clínica y morfológicamente. Entre ellas son más frecuentes los subtipos agresivos con rápida evolución a leucemia aguda.

Existen dos grupos definidos según afecten a niños menores o mayores de 5 años: en los menores de 5 años suele darse un cuadro híbrido de SMD/NMP tipo LMMC juvenil, de mal pronóstico (véase más adelante); en los mayores de 5 años las características son similares a las de un SMD del adulto, suelen ser de alto riesgo y con frecuente afectación del cromosoma 7 (monosomía del 7).

Síndrome mielodisplásico hipocelular o hipoplásico

Se trata de un SMD que, en vez de tener una médula ósea normocelular o hipercelular, cursa con una médula hipocelular desde su inicio. Esta circunstancia se da en el 10-15% de los SMD. Se requiere una biopsia medular para constatar la hipocelularidad y demostrar que la celularidad medular ocupe menos del 30% de la extensión del cilindro óseo si el paciente tiene menos de 60 años, y menos del 20% si es mayor de esta edad. Hay que realizar un diagnóstico diferencial con la aplasia medular y las leucemias agudas hipocelulares (tabla IX).

Síndrome mielodisplásico con fibrosis

Se trata de un SMD que cursa con intensa fibrosis medular demostrada en la biopsia de la médula ósea, en la que, además, se aprecia una displasia trilineal y un aumento de los megacariocitos y megacarioblastos medulares. Dicha pro-

liferación megacarioblástica se relaciona patogénicamente con la producción de reticulina y colágena medular, aunque no suelen existir mutaciones en el gen de la calreticulina (*CALR*).

Cursa con intensa pancitopenia y ausencia de hepatoesplenomegalia, y la supervivencia es más corta que la del SMD con exceso de blastos. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la mielofibrosis primaria (que tiene gran esplenomegalia, presenta dacriocitos y reacción leucoeritroblástica y con frecuencia asocia mutaciones en el gen de la *CALR*) y con la leucemia aguda megacarioblástica (en la que suele haber blastosis en la sangre periférica).

NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/ MIELOPROLIFERATIVAS

Se trata de un grupo de enfermedades clonales de las células hematopoyéticas, con características mixtas mielodisplásicas y mieloproliferativas desde el inicio de la enfermedad.

Se distinguen cuatro enfermedades:

- Leucemia mielomonocítica crónica.
- Leucemia mieloide crónica atípica.
- Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis.
- Leucemia mielomonocítica juvenil.

Leucemia mielomonocítica crónica

Es la más frecuente de las tres. Se trata de una enfermedad crónica que afecta a pacientes mayores, predominantemente varones, y que se caracteriza por la aparición de leucocitosis con monocitosis relativa superior al 10% y monocitosis absoluta persistente superior a $1 \times 10^9/l$.

Los pacientes se presentan con alteración del estado general y es habitual la presencia de hepatoesplenomegalia

y, en ocasiones, adenopatías, infiltración cutánea o derrames serosos.

Analíticamente, suele cursar con anemia normocítica-normocrómica y leucocitosis con monocitosis como rasgo definitorio. Puede haber hipergammaglobulinemia policlonal (a veces monoclonal), hiperuricemia, aumento de la LDH y de la lisozima o muramidasa sérica y, ocasionalmente, fenómenos autoinmunes asociados, como la prueba de Coombs directa positiva.

La médula ósea muestra una proliferación de la línea monocítica asociada a rasgos dishemopoyéticos.

Los criterios diagnósticos se exponen en la **tabla XI**.

Se evidencian alteraciones citogenéticas inespecíficas en más del 80% de los pacientes; las más frecuentes afectan a los genes *SRSF2*, *TET2* y/o *ASXL1*. La mutación de este último suele asociarse a un comportamiento agresivo de la enfermedad.

El curso clínico es muy variable, con una mediana de supervivencia de 18-24 meses y una evolución a leucemia aguda mieloblástica en el 15-40% de los casos. Las principales causas de muerte son las infecciones, las hemorragias y la progresión a leucemia aguda mieloblástica.

Las opciones de terapia en esta enfermedad también son variadas: tratamiento de soporte, hidroxiurea, agentes hipometilantes (5-azacitidina) o alo-TPH con intención curativa en pacientes jóvenes con donante apropiado.

Leucemia mieloide crónica atípica *BCR-ABL1* negativa

Es una entidad con características similares a la leucemia mieloide crónica pero con dos rasgos característicos diferenciales (**tabla XII**):

- Ausencia del cromosoma Filadelfia (Ph¹) y del reordenamiento *BCR-ABL*.

- Presencia de marcados rasgos displásicos que afectan a todas las líneas hematopoyéticas.
- No suele haber basofilia ni monocitosis o esta es mínima.

Es una entidad extremadamente rara y de curso clínico agresivo, con una supervivencia de 12-14 meses. No es fácil diferenciarla de la leucemia neutrofilica crónica, pero no se asocia como ella a mutaciones de *CSF3R*. El tratamiento es similar al de la LMMC, con alo-TPH siempre que sea posible.

Síndrome mielodisplásico/ mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis

Los criterios diagnósticos de esta enfermedad incluyen:

- Anemia refractaria con diseritropoyesis medular y más de un 15% de sideroblastos en anillo.
- Trombocitosis de más de $450 \times 10^9/l$.
- Megacariocitos en la médula con características similares a la mielofibrosis primaria o la trombocitemia esencial.
- Suele asociarse la mutación de *SF3B1* con *JAK2* V617F.

Leucemia mielomonocítica juvenil

Es una enfermedad hematopoyética clonal de la infancia, muy infrecuente, que cursa con una proliferación excesiva de las series monocítica (monocitosis absoluta mayor de $1 \times 10^9/l$) y granulocítica (menos del 20% de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea), ausencia del cromosoma Ph¹ y reordenamiento *BCR-ABL* (**tabla XIII**). En la médula se objetiva la hiperplasia del componente granulomonocítico y la presencia de displasia, menor que en los casos anteriores.

Tabla XI. Criterios diagnósticos de la leucemia mielomonocítica crónica

- Monocitosis absoluta persistente $> 1 \times 10^9/l$ y más del 10% de monocitos en sangre periférica
- Ausencia de cromosoma Philadelphia o gen de fusión *BCR-ABL*
- Ausencia de reordenamiento de los genes *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* o *PCM1-JAK2* (especialmente en casos de eosinofilia acompañante)
- $< 20\%$ de blastos en sangre periférica y médula ósea
- Displasia en una o más líneas mieloides. En ausencia de displasia, el diagnóstico se puede realizar si el paciente presenta estos tres requisitos:
 - Adquisición clonal citogenética/molecular en la hematopoyesis
 - Monocitosis persistente al menos 3 meses
 - Exclusión de otras causas de monocitosis

Tabla XII. Criterios diagnósticos de leucemia mielóide crónica atípica

- Leucocitosis en sangre periférica ($> 13 \times 10^9/l$) con incremento de neutrófilos y sus precursores e importante disgranulopoyesis
- Ausencia de cromosoma Philadelphia o gen de fusión *BCR-ABL*
- Ausencia de reordenamiento de los genes *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* o *PCM1-JAK2*
- Precursores de neutrófilo: $> 10\%$ de los leucocitos
- Mínima basofilia absoluta: $< 2\%$ de los leucocitos
- Ausencia de (o mínima) monocitosis: $< 10\%$ de los leucocitos
- Médula hiper celular con proliferación granulocítica y disgranulopoyesis, con o sin displasia acompañante de otras series
- $< 20\%$ de blastos en médula ósea y sangre periférica
- Exclusión de las neoplasias mieloproliferativas

Tabla XIII. Criterios diagnósticos de la leucemia mielomonocítica juvenil

Hallazgos convencionales (se requieren los cuatro)	<ul style="list-style-type: none"> • Monocitos en sangre periférica $> 1 \times 10^9/l$ • Blastos en médula ósea $< 20\%$ • Esplenomegalia • Ausencia de <i>t(9;22)</i> y de reordenamiento <i>BCR-ABL</i>
Estudios genéticos adicionales (se requiere uno)	<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones somáticas en <i>PTPN11</i> o <i>KRAS</i> o <i>NRAS</i> • Diagnóstico clínico de <i>NF</i> o mutación <i>NF1</i> • Mutación germinal de <i>CBL</i> o pérdida de heterocigosidad de <i>CBL</i>
Otros datos sugestivos (para pacientes sin confirmación genética se requieren todos estos criterios)	<p>Alteraciones clonales, incluyendo monosomía 7 o al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la hemoglobina fetal • Precursores mieloides en sangre periférica • Hipersensibilidad de los progenitores hematopoyéticos al GM-CSF <i>in vitro</i> • Hiperfosforilación de STAT5

GM-CSF: factor estimulador del crecimiento de granulocito-monocitos.

Es frecuente la afectación del cromosoma 7 en forma de monosomía o delección. Clínicamente suele haber visceromegalias y adenopatías, y el curso clínico es agresivo, el pronóstico es pobre y el único tratamiento eficaz es el alo-TPH.

ANEMIAS DISERITROPOYÉTICAS CONGÉNITAS

Se definen como tales un conjunto de trastornos de herencia autosómica recesiva, caracterizados por diseritropoyesis con aborto intramedular. Cursan con anemia macrocítica, ictericia, acortamiento de la vida media de los hematíes y eritroblastos muy aberrantes en la médula ósea.

Se clasifican en tres grandes grupos de acuerdo con las alteraciones morfológicas de los eritroblastos:

- *Tipo 1:* destacan los cambios megaloblásticos y los puentes de cromatina internucleares.
- *Tipo 2:* o anemia diseritropoyética congénita del tipo HEMPAS (del inglés *hereditary erythroblast multinuclearity with positive acidified serum test*), caracterizada por eritroblastos binucleados y multinucleados. Es la más frecuente y cursa con una prueba de Ham positiva (prueba de hemólisis ácida).
- *Tipo 3:* aparecen eritroblastos gigantes multinucleados.

16

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CON EXPRESIÓN LEUCÉMICA. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

J. Delgado González, J. A. Hernández Rivas

Introducción. Linfopoyesis. Leucemia linfocítica crónica. Otros síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica

INTRODUCCIÓN

Dentro del término *síndromes linfoproliferativos* (SLP) se incluye un conjunto de hemopatías malignas que tienen en común la proliferación y/o acumulación de las células del sistema linfoide como resultado de su expansión de naturaleza clonal.

En este capítulo se considerarán solo la leucemia linfocítica crónica (LLC) y otras entidades de evolución crónica con expresión leucémica, tras incluirse las modificaciones de la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 (**tabla I**).

Otros tipos de SLP como la leucemia aguda linfoide, los linfomas y el mieloma se estudian en otros capítulos de la obra.

Actualmente se considera que los SLP surgen de la expansión clonal de los linfocitos en alguno de los estadios evolutivos de su diferenciación normal (**figs. 1 y 2**).

Para facilitar su comprensión, a continuación se expone un resumen de la hematopoyesis linfoide.

LINFOPOYESIS

Las células del sistema linfoide tienen como misión fundamental el reconocimiento y la eliminación de las moléculas extrañas al organismo. Esto es posible gracias al desarrollo de la respuesta inmune, que consta de dos brazos principales: la respuesta inmune innata y la adaptativa. La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa y está compuesta, además de por los neutrófilos y los macrófagos, por células *natural killer* (NK), células T CD3+CD56+ y células T $\gamma\delta$. Estas células poseen receptores tipo Toll en su membrana y perforinas y granzimas en el citoplasma, con las que producen la necrosis o apoptosis de los microorganismos. Desempeñan un papel central en la barrera defensiva de la piel y las mucosas, pero su defensa es inespecífica y no guarda memoria.

La respuesta inmune adaptativa comprende una serie de interacciones celulares más complejas cuyo resultado final es la formación de anticuerpos y de células inmunológicamente reactivas contra un antígeno específico. La respuesta adapta-

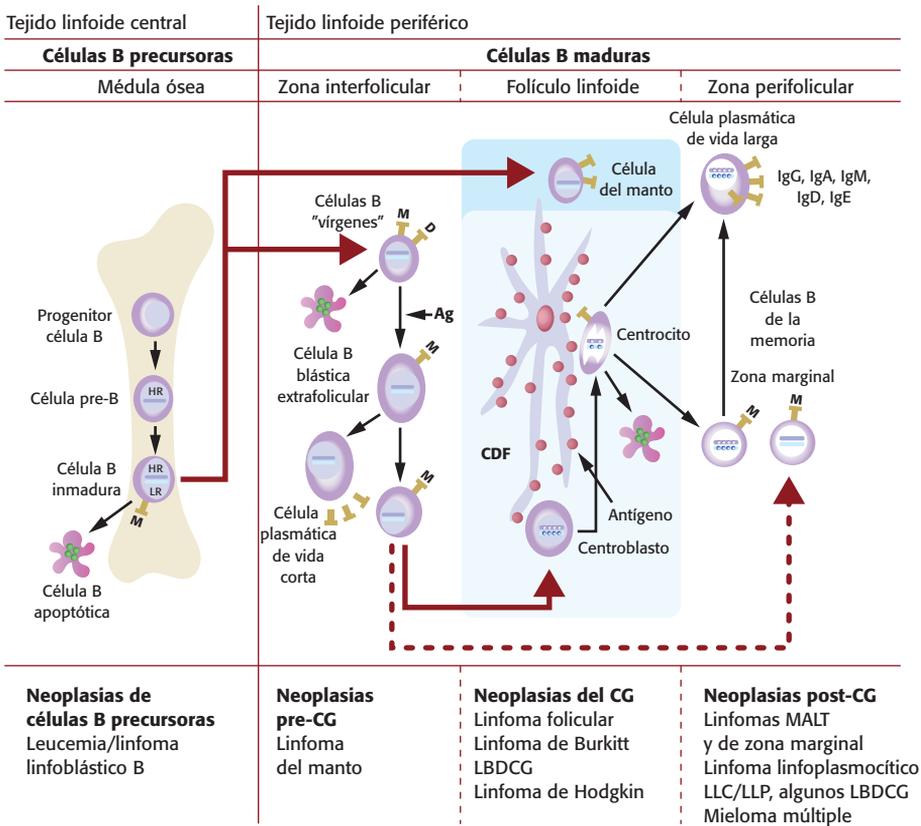
Tabla I. Clasificación de los síndromes linfoproliferativos crónicos

De origen linfoide B

- Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña
- Linfocitosis B monoclonal
- Leucemia prolinfocítica B
- Tricoleucemia o leucemia de células peludas
- Linfomas leucemizados

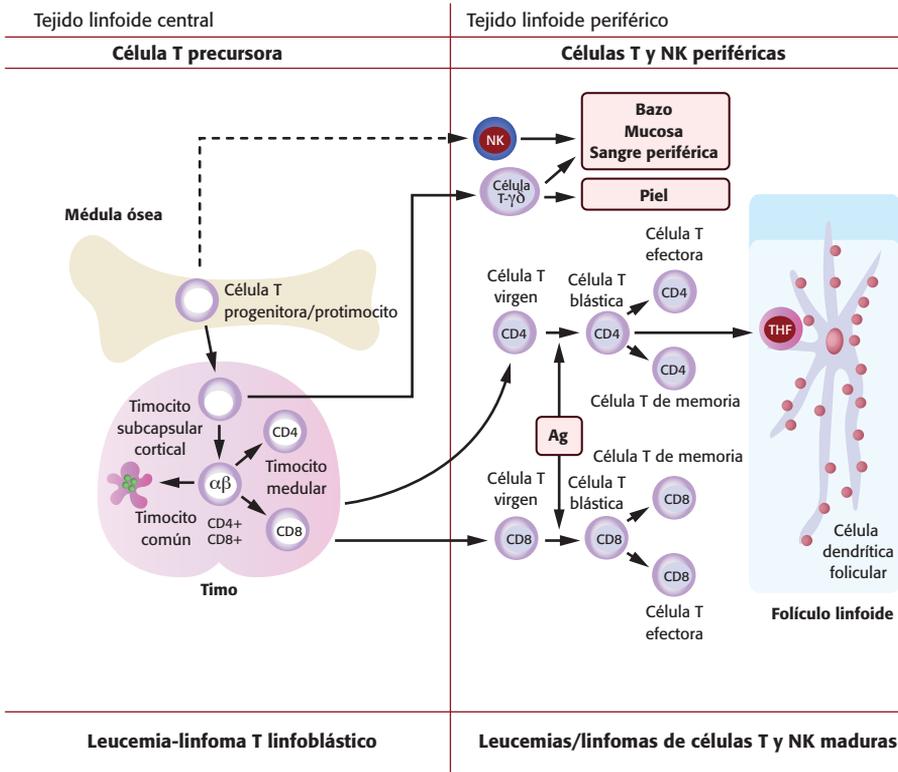
De origen linfoide T o NK

- Leucemia prolinfocítica T
- Leucemia de linfocitos grandes granulares (T o NK)
- Leucemia agresiva de células NK
- Leucemia-linfoma T del adulto
- Micosis fungoides. Síndrome de Sézary



► **Figura 1.** Diferenciación de los linfocitos B en la médula ósea y el ganglio linfático y su relación con las neoplasias linfoides (explicación en el texto).

Ag: antígeno; CG: centro germinal; CDF: célula dendrítica folicular; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; LLC/LLP: leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico pequeño.



► **Figura 2.** Diferenciación de los linfocitos T en el timo y el ganglio linfático y su relación con las neoplasias linfoides (explicación en el texto).

Ag: antígeno; NK: *natural killer*; THF: célula T helper folicular.

tiva es altamente específica y guarda memoria, es decir, que cada elemento de la misma reconoce, recuerda y responde solo a una configuración antigénica determinada. Los receptores específicos de los antígenos en las células B y T son los receptores de inmunoglobulinas (Ig) y el de célula T, respectivamente. La presentación de antígenos a las células T se realiza obligadamente por medio de las células presentadoras de antígenos (CPA), en el contexto de las moléculas HLA del complejo mayor de histocompatibilidad.

Las células progenitoras de los linfocitos surgen en la médula ósea a partir de la célula madre (*stem*) pluripotencial, común a la serie linfóide y mieloide. Para

poder ejercer su función como células efectoras del sistema inmune, los precursores linfoides deben sufrir un proceso de diferenciación y maduración que tiene dos fases: una independiente de los antígenos y otra dependiente de los mismos. La primera fase la realizan los linfocitos B en la médula ósea y los T en el timo. Estos órganos poseen propiedades intrínsecas que favorecen el desarrollo de las características propias de la célula B o T y conforman el denominado *tejido linfóide central*.

Una vez procesados en la médula ósea y en el timo, los linfocitos B y T inmunológicamente competentes alcanzan la circulación sanguínea y se alojan

en el tejido linfóide periférico, constituido por los ganglios linfáticos, el bazo, el anillo de Waldeyer y los acúmulos linfoides dispersos en la mucosa del tubo digestivo (placas de Peyer), del tracto respiratorio y del genitourinario. En los ganglios linfáticos es donde, tras el contacto con el antígeno, los linfocitos B y T se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos y linfocitos T efectores, respectivamente (**figs. 1 y 2**).

Linfocitos B

Las células B maduras comprenden el 10-15% de los linfocitos de la sangre periférica, el 25-50% de los del ganglio y del bazo, y el 10% de los de la médula ósea. Estas células se caracterizan por poseer Ig de superficie que les sirven como receptores para reconocer a los antígenos. También expresan receptores de superficie para la región Fc de la IgG y para la fracción C3 del complemento (C3d, C3b).

El proceso de diferenciación y maduración del linfocito B en la médula ósea se representa esquemáticamente en las **figuras 1 y 3**. La primera evidencia de diferenciación B en los progenitores linfoides es el reordenamiento de los genes que codifican la síntesis de las regiones variables de las cadenas pesadas (HR) y, posteriormente, de las ligeras (LR), de la molécula de Ig. La naturaleza específica de esta reorganización genética es la base de la especificidad de los anticuerpos. En el siguiente estadio madurativo, las células pre-B presentan en su citoplasma la HR de la IgM (Clg μ). Posteriormente evolucionan a células B inmaduras que ya no expresan Clg μ sino moléculas de IgM en su superficie (SIgM). Finalmente, la célula B madura "virgen" (o *naive*) expresa SIgD, además de SIgM.

Las células B "vírgenes", que suelen ser CD5+, son linfocitos pequeños que circulan en la sangre periférica y también

ocupan los folículos primarios y las zonas del manto folicular de los ganglios linfáticos. Al encontrar el antígeno que encaja específicamente en sus receptores de superficie, las células B "vírgenes" se transforman, proliferan y maduran en células plasmáticas o de memoria. Esta maduración en célula plasmática de vida corta se produce directamente tras la unión con el antígeno fuera del centro germinal e independiente de las células T; es la respuesta primaria de anticuerpos IgM, y existe controversia sobre si en la misma se produce hipermutación somática de los genes que codifican las regiones variables de las cadenas pesadas de las Ig (*IGHV*). Otras células B expuestas al antígeno emigran al centro del folículo primario, donde proliferan y se transforman en centroblastos, y modulan la expresión de varias moléculas. Se elimina la expresión de BCL-2, y aparece la de CD10 y BCL-6, que no se expresaba en las células "vírgenes" y que, posteriormente, desaparece en las células B de memoria y en las células plasmáticas. En el centro germinal se desarrolla una hipermutación somática de los genes de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig, y el cambio de clase de cadena pesada de IgM a IgG o IgA. Los centroblastos maduran a centrocitos que expresan SIg diferentes a sus precursores como consecuencia de las mutaciones producidas. Los centrocitos con mayor afinidad por el antígeno que está expuesto por las células foliculares dendríticas, y merced a la interacción con éstas y con las células T, son rescatados de la apoptosis, vuelven a expresar BCL-2, pierden la expresión de BCL-6 y se diferencian en células plasmáticas de vida larga o de memoria (**fig. 1**). Las células B de memoria posgerminales se sitúan en la zona marginal del folículo linfóide, pero también emigran a la sangre periférica y se localizan en la pulpa blanca

del bazo y en el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, del inglés *mucosa associated lymphoid tissue*).

Además de las moléculas ya descritas, las células B (y, como posteriormente veremos, las T) expresan otras proteínas de superficie celular que median o refuerzan funciones celulares específicas. Dichas moléculas pueden ser identificadas por anticuerpos monoclonales y sirven de marcadores de un estadio madurativo determinado (**fig. 3**).

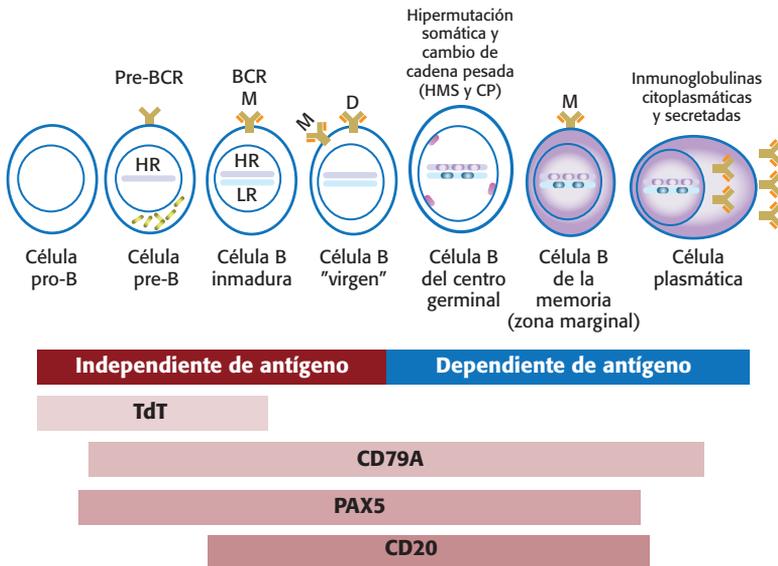
Linfocitos T

Los linfocitos T son los responsables de la inmunidad celular, es decir, de los fenómenos de citotoxicidad, hipersensibilidad retardada, rechazo de injertos y de la reacción del injerto contra el receptor.

Los linfocitos T maduros suponen el 70-80% de los linfocitos normales de

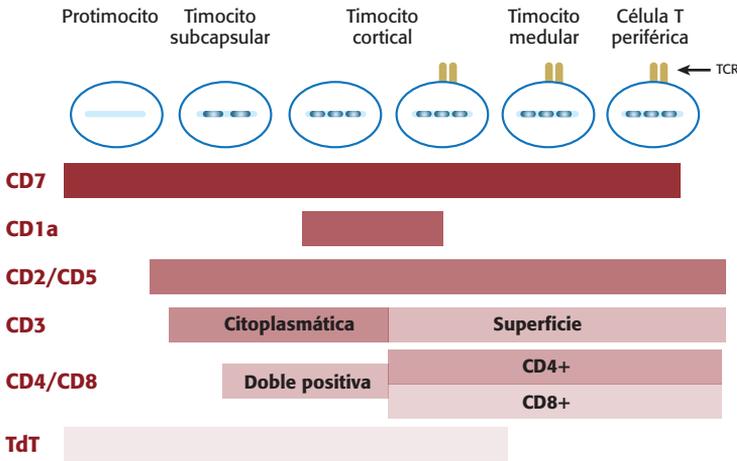
la sangre periférica, el 90% de los del conducto torácico y el 30-40% de los presentes en los ganglios linfáticos y el bazo. Se caracterizan por la presencia en su superficie del complejo CD3-receptor de célula T.

El proceso de diferenciación y maduración de los precursores de los linfocitos T originados en la médula ósea (protimocitos) se realiza en las diferentes zonas del timo bajo la influencia del microambiente epitelial (**figs. 2 y 4**). Las células T maduras antígeno-específicas se producen en la corteza tímica. Las células T que reconocen péptidos propios se eliminan por apoptosis. Los timocitos corticales tienen un fenotipo T inmaduro y expresan TdT, CD1a, CD3, CD5 y CD7. El CD3 se expresa primero en el citoplasma antes del reordenamiento completo del gen del receptor de la célula T, y posteriormente se exporta a la membrana



► **Figura 3.** Estadios madurativos del linfocito B y su inmunofenotipo. La enzima TdT se presenta en los precursores linfoides, tanto B como T. La expresión de CD79A y PAX5 coincide con el reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y la expresión de CD20 con las de las cadenas ligeras.

BCR: *B cell receptor* (receptor de la célula B); HR: cadena pesada; LR: cadena ligera.



► **Figura 4.** Inmunofenotipo de los diferentes estadios madurativos de la célula T.
 TCR: *T cell receptor*, receptor antigénico de la célula T.

(**fig. 4**). Los linfocitos subcapsulares inicialmente son negativos para CD4 y CD8, pero los corticales ya coexpresan ambos, y los timocitos medulares solo expresan uno de ellos. Hay dos clases de células T, las $T\alpha\beta$ y las $T\gamma\delta$, que se diferencian en la estructura del receptor de célula T.

En la **figura 4** puede observarse cómo las células T primitivas preceden al reordenamiento de los genes que regulan la síntesis del receptor antigénico T, que servirá para reconocer y responder selectivamente a los antígenos extraños y también para discriminar los de histocompatibilidad propios y no propios.

Dicho receptor está asociado a la molécula CD3, reconocible en la superficie del timocito maduro. Simultáneamente, las células T van adquiriendo y perdiendo otros marcadores de superficie que definen su estadio madurativo y su capacidad funcional. Así, el timocito precoz expresa el CD7, y el común exhibe el CD1a y, al mismo tiempo, CD4 y CD8. A partir del timocito maduro, la población linfocítica T se divide en dos subpoblaciones, una de ellas con actividad inductora-colaboradora o *helper* (CD4+, CD8-), y otra con acti-

vidad citotóxica-supresora (CD4-, CD8+). TdT se pierde en el estadio de linfocito maduro, mientras que otros marcadores, como el CD2, el CD5 o el CD7, persisten en estadios posteriores (**fig. 4**).

Los linfocitos T maduros pasan a la sangre periférica y, posteriormente, se sitúan en la zona paracortical del ganglio linfático y forman un manguito perivascular alrededor de las arteriolas esplénicas. Los linfocitos T, y en menor grado los B, mantienen una constante recirculación entre la sangre y los tejidos, lo que permite una vigilancia inmunológica permanente.

En contraste con los linfocitos B, que reconocen los antígenos en su conformación primitiva, para que se produzca el reconocimiento de los linfocitos T es preciso que los antígenos sean procesados en pequeños péptidos y presentados junto con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Esta función de procesamiento antigénico es llevada a cabo por las CPA. La exposición al antígeno extraño determina la proliferación y la ulterior diferenciación de los linfocitos T en los diversos subtipos de células efectoras, en un complejo y equilibrado pro-

ceso en el que intervienen las células del sistema mononuclear fagocítico y en el que se liberan gran cantidad de citocinas. El reconocimiento del antígeno se produce por el receptor antigénico del linfocito T, en conexión con el sistema HLA; concretamente, las células T colaboradoras (CD4+) reconocen los determinantes HLA de clase 2, y las células T citotóxicas-supresoras (CD8+) los determinantes de clase 1. Un pequeño número de linfocitos T persisten, tras la exposición al antígeno, como células de memoria capaces de desarrollar una respuesta más rápida y efectiva si el organismo es expuesto de nuevo al mismo antígeno.

Además de los linfocitos B y T, el 15% de los linfocitos circulantes conforman las denominadas *células agresoras naturales* (*natural killer*, NK). Las células NK tienen morfología de linfocitos grandes granulares, no expresan el complejo CD3-receptor de célula T y son positivas para los antígenos CD16 y CD56, así como para el CD2 y el CD7. Estas células poseen receptores de membrana para el fragmento Fc de la IgG y presentan actividad citolítica directa, ya sea mediada por la región Fc de los anticuerpos o independiente de los mismos (actividad citolítica natural, no mediada por el sistema HLA, dependiente de los receptores *killer* activadores y receptores *killer* inhibidores [KIR]). Las células NK desempeñan un importante papel en la vigilancia y destrucción de las células que espontáneamente sufren transformación maligna y en la defensa contra las infecciones víricas.

El paralelismo del fenotipo inmunológico de las células neoplásicas en los SLP con la ontogenia de los linfocitos B y T normales expuesta previamente hace que en la actualidad estos últimos se consideren como una proliferación clonal que surge en alguna de las etapas del desarrollo evolutivo normal de los linfocitos (figs. 1 y 2). En la **tabla I** se expone

la clasificación actual de los SLP crónicos con expresión leucémica basada en su origen B o T/NK.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

La LLC es un SLP ocasionado por la expansión neoplásica de un clon de linfocitos B inmunológicamente incompetentes. Se caracteriza por la acumulación de linfocitos B de aspecto maduro en la sangre periférica, en la médula ósea, en el bazo y en los ganglios linfáticos. La enfermedad tiene un curso clínico muy heterogéneo, con pacientes que viven décadas sin necesidad de tratamiento y otros con una evolución rápidamente fatal. Por tanto, la identificación de los factores pronósticos clínicos y biológicos es de la máxima importancia para el enfoque terapéutico.

La LLC es el tipo más frecuente de leucemia en la práctica clínica en Occidente (30% del total), con una incidencia de 4-5 casos por cada 100.000 habitantes/año. La mediana de edad en el diagnóstico es de 72 años; casi el 70% de los pacientes son mayores de 65 años, y tan solo el 10-15% menores de 50 años. Afecta más a los varones que a las mujeres, con una proporción 2:1, y a los sujetos de raza blanca. Según datos del registro americano SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) la supervivencia a los 5 años del diagnóstico, en el periodo de tiempo comprendido entre 2005-2011, fue del 81,7%. Las personas con historia familiar de SLP tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad y existen grupos (*cluster*) familiares de LLC.

Como se expondrá ampliamente en los siguientes apartados, para el diagnóstico de la LLC se requiere una cifra de linfocitos B clonales CD19+ superior a $5 \times 10^9/l$, caracterizados por un perfil inmunofenotípico particular, en el que se coexpresen CD5+ y CD23+ y CD20 de intensidad débil. Los casos más infre-

cuentas con menor expresión leucémica y en los que la afectación adenopática es predominante se clasifican como linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP). Por último, cabe recordar que en la anterior clasificación de la OMS, publicada en 2008, se reconoció por primera vez el término *linfocitosis B monoclonal* (LBM) para definir la presencia de una población B monoclonal en sangre periférica inferior a $5 \times 10^9/l$ con fenotipo de LLC, LLC atípica o de otro clon de células B sin otras características de linfoma. Actualmente se sabe que prácticamente todos los casos de LLC/LLCP vienen precedidos de una LBM. Además, aquellos casos de LBM con recuentos de linfocitos clonales B superiores a $0,5 \times 10^9/l$ tienen características inmunofenotípicas y moleculares similares a las LLC en estadio precoz, aunque con más frecuencia de mutaciones somáticas de la región variable del gen *IGHV*, por lo que se aconseja un seguimiento periódico, que quizás no sea tan necesario en los casos en que las LBM presenten un recuento de linfocitos clonales inferior a $0,5 \times 10^9/l$.

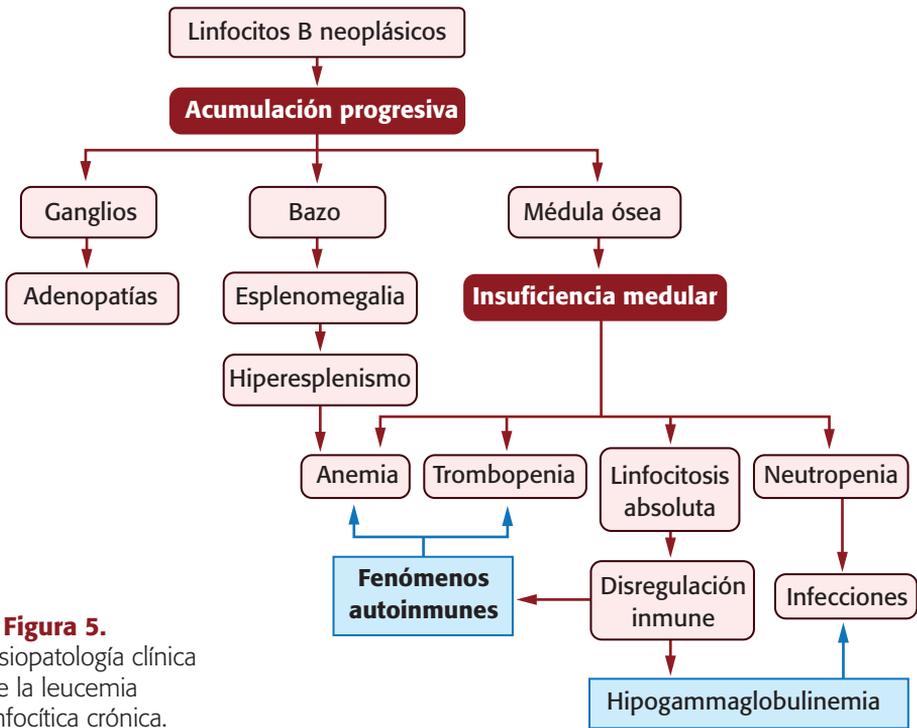
Etiopatogenia

La etiología de la LLC es desconocida. No se ha relacionado con virus ni con radiaciones ionizantes, aunque la prevalencia es mayor en individuos en contacto con algunos herbicidas (agente naranja). Además, existe un claro componente genético. Se han documentado familias con múltiples casos de LLC, y se estima que el riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de primer grado de los pacientes con LLC es de dos a siete veces superior al normal. Además, un porcentaje no desdeñable de estos familiares presentan LBM. Las características clínicas de la LLC familiar no difieren de las formas esporádicas, pero se presenta en sujetos más jóvenes.

Las alteraciones en diversos protooncogenes y/o genes supresores tumorales son claves en el desarrollo y en el curso de la enfermedad, en la que puede producirse evolución clonal. Cerca del 80% de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas cuando se utiliza un panel de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de 4-5 sondas. La alteración genética más frecuente en la LLC es la deleción 13q, que se relaciona con buen pronóstico de la enfermedad, salvo en los casos de un porcentaje alto de pérdidas y/o en los que el tamaño del segmento cromosómico deleciónado de 13q sea grande. La deleción 13q implica la pérdida de dos micro-ARN (mir-15a y mir16-1), lo que confiere ventaja proliferativa a la célula, debido a la supresión tumoral mediada por la regulación de BCL-2. También es frecuente la deleción 11q, que implica al gen *ATM* y la deleción 17p, que afecta al gen *TP53*, que intervienen en la regulación de la apoptosis, y se han relacionado con la progresión de la enfermedad y con un pronóstico adverso de la misma. Los pacientes con trisomía del cromosoma 12 presentan un pronóstico intermedio, mientras que los que tienen citogenética normal se encuadran también en los de buen pronóstico.

Desde el punto de vista de la cinética celular, la LLC es una enfermedad más acumulativa que proliferativa, lo que explica gran parte de sus manifestaciones clínicas (**fig. 5**).

En la LLC, los linfocitos neoplásicos se acumulan progresivamente porque tienen una vida media más larga que los normales. Ello es debido a la inhibición de la apoptosis o muerte celular programada. La apoptosis está regulada, entre otros, por el gen *BCL-2*, cuya expresión se encuentra incrementada en la LLC. En la evolución clonal de la enfermedad, asociada en ocasiones a progresión de la misma, se observa una mayor frecuencia



► **Figura 5.**
Fisiopatología clínica
de la leucemia
linfocítica crónica.

de enfermos con mutaciones del gen supresor tumoral *TP53*.

En los últimos años se ha dado también relevancia al papel del receptor del linfocito B (BCR, del inglés *B cell receptor*), en el que un componente crucial son las Ig de superficie. La expresión de las Ig de superficie es clave para el funcionamiento y la supervivencia del linfocito B normal y de los clonales de los SLP. En la patogenia de esta enfermedad y, probablemente a través de un proceso de reconocimiento antigénico y de activación celular mediada por dicho receptor, pueden explicarse hasta un 30% de las LLC. Por último, los reordenamientos de la región variable del gen *IGHV* ponen de manifiesto que alrededor del 50% de los pacientes con LLC presentan un perfil casi idéntico al de la línea germinal (patrón *IGHV* no mutado), asociado con un pronóstico peor en contraposición con

los mutados, en los que el curso clínico es más favorable.

Cuadro clínico

La LLC tiene un comienzo típicamente lento e insidioso. Los motivos de consulta más frecuentes son el aumento de los ganglios linfáticos superficiales, cansancio, debilidad y pérdida de peso. Sin embargo, en la actualidad, en más del 75% de los casos la enfermedad se descubre accidentalmente al realizar un hemograma de rutina en individuos asintomáticos.

La aparición de los signos y síntomas de la enfermedad guarda una estrecha relación con la infiltración de los tejidos linfoides y de la médula ósea, y con las alteraciones de la inmunidad (fig. 5).

La característica clínica más relevante es la presencia de adenopatías, que, salvo en estadios muy precoces, se pre-

sentan en múltiples territorios ganglionares (cervicales, axilares, inguinales) de forma simétrica. Su tamaño es variable, usualmente moderado, aunque pueden aumentar mucho en estadios avanzados. Son de consistencia elástica, no adheridas e indoloras. Pueden causar síntomas compresivos, dependiendo de su localización; pero esta eventualidad se produce más raramente que en los linfomas.

La mayoría de los pacientes padecen, en el curso de la evolución, una esplenomegalia dura e indolora, que sin embargo no suele estar presente en las fases iniciales; en casos aislados rebasa la línea umbilical y produce síntomas compresivos abdominales (sensación de plenitud o saciedad precoz). Menos frecuente es la hepatomegalia, de poco volumen, por infiltración linfoide portal.

La infiltración de la médula ósea provoca el desplazamiento de los progenitores hematopoyéticos normales y determina el síndrome de insuficiencia medular, que aparece en estadios evolutivos tardíos. Se manifiesta por síntomas progresivos de anemia, diátesis hemorrágica y tendencia a infecciones. Por el contrario, es excepcional que hiperleucocitosis extremas produzcan cuadros clínicos de leucostasis que requieran intervención terapéutica.

La sintomatología B o constitucional (fiebre de predominio vespertino, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal, sudores nocturnos) es más infrecuente que en otros SLP.

La disregulación del sistema inmune asociada a la LLC se manifiesta por un déficit de producción de Ig normales y por el desarrollo de autoanticuerpos. Ello explica la anemia hemolítica autoinmune (observada en el 10-25% de los pacientes) y la trombocitopenia inmune (en el 1-2% de los casos), que, en caso de producirse combinadamente, se conocen como *síndrome de Evans*. Mucho más frecuen-

tes son las infecciones de repetición, particularmente las del aparato respiratorio por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), y con menor frecuencia urinarias, secundarias entre otros a hipogammaglobulinemia grave, más frecuente en la LLC que en otros SLP. En el curso de la evolución, las alteraciones de la inmunidad celular se hacen más patentes como consecuencia del tratamiento, y no son raras las infecciones por gérmenes oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*, micobacterias o virus como citomegalovirus (CMV), herpes simple (VHS), de la varicela-zóster (VVZ), de Epstein-Barr (VEB) o parvovirus, que pueden ocasionar aplasia de células rojas pura (en menos del 1% de los pacientes) o herpes zóster (**fig. 6**). Las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la LLC.

Las manifestaciones clínicas como consecuencia de la afectación extraganglionar son infrecuentes en la LLC, pero ocasionalmente pueden presentarse infiltraciones en la piel en forma de nódulos en otras localizaciones, como el tubo digestivo, el sistema nervioso central o de las glándulas lacrimales y parotídeas (síndrome de Mikulicz). Además, los pacientes con LLC tienen algo más del do-



► **Figura 6.** Herpes zóster intercostal en un paciente con leucemia linfocítica crónica.

ble de probabilidades respecto de la población general de presentar segundas neoplasias, hecho diferencial con otras enfermedades linfoproliferativas como el linfoma folicular.

Datos de laboratorio

Hemograma

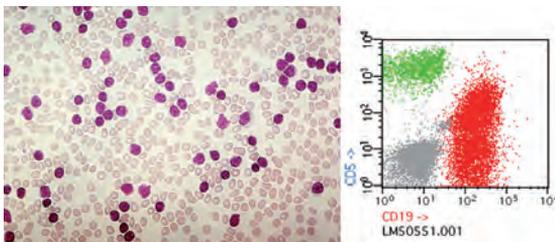
- Linfocitosis absoluta. La presencia de linfocitosis persistente es el dato biológico más característico de la LLC (**tabla II**). La cifra de leucocitos es muy variable, y por sí sola no constituye indicación de tratamiento. El 90% o más son linfocitos maduros aparentemente normales, de pequeño tamaño, núcleo redondo o levemente irregular con la cromatina condensada en grumos, y un citoplasma escaso y basófilo (**fig. 7**). En el frotis de sangre periférica es típico encontrar restos nucleares (sombras de Gümprrecht), que se corresponden con células que se han roto al preparar la extensión (*smudge cells*) y que, si son más del 30%, constituyen un factor pro-

nóstico favorable. Ocasionalmente pueden observarse prolinfocitos (linfocitos más grandes con un nucléolo prominente) pero en un porcentaje inferior al 55%. Los pacientes con LLC con prolinfocitos entre el 11% y el 55% tienen un curso clínico más agresivo. En otras variantes como la LLC atípica los linfocitos son de mayor tamaño, el núcleo es más irregular y la cromatina está menos condensada, pero no presentan nucléolo.

- Se advierte una anemia normocítica y normocrómica de origen central en estadios avanzados de la enfermedad. Si existe un componente inmunohemolítico, la prueba de Coombs será positiva, y aparecerán esferocitos y un aumento de reticulocitos.
- Trombocitopenia infiltrativa y/o inmune en estadios avanzados.

Medulograma. Biopsia de médula ósea

El aspirado medular es hipercelular o normocelular, y muestra una infiltración linfoide de grado variable, aunque gene-



► **Figura 7.** Leucemia linfocítica crónica. A la izquierda, frotis de sangre periférica con linfocitos maduros y sombras de Gümprrecht. A la derecha, inmunofenotipo de leucemia linfocítica crónica con células CD19+/CD5+.

Tabla II. Diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica (criterios del grupo internacional)

- Linfocitosis B clonal $\geq 5 \times 10^9/l$ (5.000/ μ l) mantenida al menos 3 meses, en su mayor parte linfocitos clonales pequeños y maduros
- Inmunofenotipo: CD5+, CD19+, CD20+ débil, inmunoglobulina de superficie monoclonal débil (κ o λ), CD23+
- Linfocitos atípicos/inmaduros o prolinfocitos $\leq 55\%$

ralmente superior al 30%, con características morfológicas de linfocitos maduros, con cromatina en grumos y escaso citoplasma. La biopsia de médula ósea demuestra, igualmente, una infiltración linfóide que puede adoptar cuatro patrones histológicos: nodular, intersticial, difuso y mixto entre ellos. El patrón difuso se corresponde con estadios avanzados de la enfermedad y pronóstico adverso. En contraste con otros SLP, la disposición de los infiltrados no es paratrabecular (**fig. 8**). Cabe reseñar que el diagnóstico de la LLC no requiere la realización de un aspirado/biopsia de médula ósea ni de biopsia ganglionar, ya que el estudio inmunofenotípico de la sangre periférica es suficiente para establecer un diagnóstico de certeza.

Biopsia ganglionar

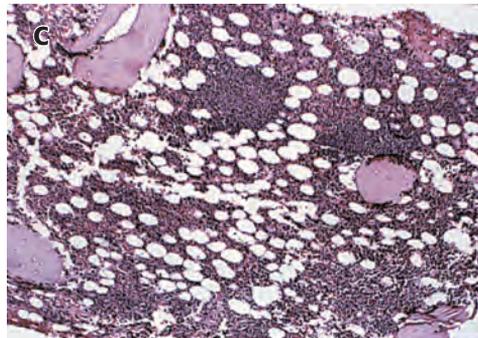
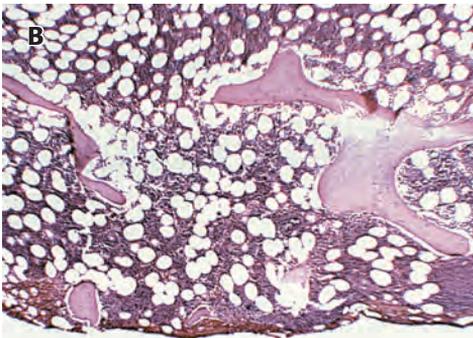
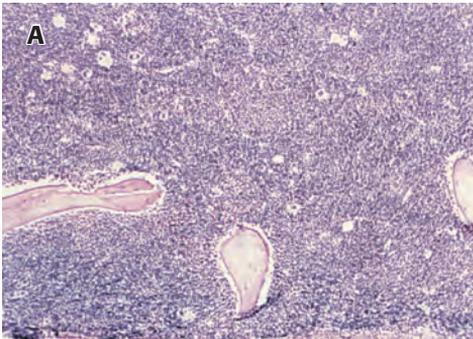
En el ganglio linfático también existe una infiltración difusa por linfocitos B maduros, que adoptan un patrón pseudo-

folicular con áreas centrales más pálidas, llamadas *centros de proliferación*, en las que existe una proporción variable de prolinfocitos y parainmunoblastos. La histología y las características inmunofenotípicas son idénticas a las del LLCP. De hecho, se considera que ambas son la misma enfermedad. Se denomina *leucemia linfocítica crónica* cuando predomina el componente leucémico (afectación hemoperiférica y medular) y *linfoma linfocítico* cuando predomina la afectación ganglionar y la infiltración de médula ósea y sangre periférica es mínima o inexistente. No es preciso realizar biopsia ganglionar para efectuar el diagnóstico de LLC.

Fenotipo inmunológico

Los linfocitos de la LLC presentan un fenotipo inmunológico muy característico:

- Expresan antígenos de superficie de línea B como el CD19, aunque otros



► **Figura 8.** Biopsia ósea en leucemia linfocítica crónica. A. Patrón difuso. B. Patrón nodular. C. Patrón mixto.

antígenos pan-B como el CD20, el CD22 y el CD79a se expresan débilmente y algunos pueden ser negativos.

- Típicamente son CD5+, CD23+ y CD200+, y tienen una expresión débil de SIg, IgM o IgD, con un solo tipo de cadena ligera (κ o λ), lo que es indicativo de monoclonalidad. Es llamativa la expresión de CD5, porque suele ser un antígeno de células T maduras. La expresión débil de CD20 y SIg orienta al diagnóstico de LLC y es útil para diferenciarla del linfoma de células del manto que, aunque es CD5+, no expresa CD23 ni CD200. Además, las células de la LLC no suelen expresar FMC7.
- Como veremos más adelante, la mayor expresión de los antígenos ZAP70 y CD38 comporta un pronóstico adverso, que en el caso de ZAP70 se ha asociado además a patrón no mutado de *IGHV*.

El inmunofenotipo es una herramienta fundamental para el diagnóstico tanto

de las formas clásicas de LLC como de las variantes, y también para el diagnóstico diferencial con otros SLP (**tabla III**). Además, permite identificar la población clonal de linfocitos B, lo que es muy útil en el seguimiento de la enfermedad mínima residual y el control del tratamiento.

Proteinograma

En la mayoría de los pacientes se desarrolla una hipogammaglobulinemia como consecuencia del trastorno madurativo y funcional de los linfocitos B.

Un pequeño porcentaje de casos segregan una paraproteína monoclonal IgM de escasa cuantía.

Anomalías cromosómicas

A diferencia de otros SLP como el linfoma folicular o el linfoma de células del manto, en la LLC no existe un marcador genético específico que defina la enfermedad. A pesar que en los últimos años se está analizando el valor de la adición de diferentes mitógenos de células B con

Tabla III. Inmunofenotipo en la leucemia linfocítica crónica. Puntuación diagnóstica

Marcador	LLC	Puntos	Otros SLP-B	Puntos
SIg	Débil	1	Fuerte	0
CD5	Positivo	1	Negativo*	0
CD23	Positivo	1	Negativo	0
CD79b/CD22	Débil	1	Fuerte	0
FMC7	Negativo	1	Positivo	0

Puntuación LLC: 4-5. Puntuación otros SLP-B: 0-2.

*Excepto el linfoma de células del manto.

LLC: leucemia linfocítica crónica; SIg: inmunoglobulina de superficie monoclonal; SLP-B: síndromes linfoproliferativos B crónicos.

el objetivo de aumentar la detección de alteraciones cromosómicas por citogenética convencional, la FISH constituye el estándar para objetivar dichas anomalías cromosómicas. Con técnicas de FISH se demuestra que alrededor del 80% de los pacientes con LLC presentan anomalías del cariotipo (véase capítulo 32). El estudio de estas alteraciones es muy importante, ya que tienen valor pronóstico y pueden ayudar a la decisión terapéutica. Las deleciones en 13q14 se encuentran en casi la mitad de los pacientes, y este grupo, junto con los que no presentan alteraciones cromosómicas, tiene buen pronóstico. La trisomía 12 es la segunda alteración cromosómica en frecuencia (20%), confiere un pronóstico intermedio y recientemente se ha demostrado una relación con mutaciones en *NOTCH1*. Las deleciones en 11q22-q23 que implican al gen *ATM* y afectan al 10-20% de los pacientes confieren un pronóstico adverso y suelen cursar con adenopatías voluminosas sobre todo de localización abdominal. Las deleciones del 17p13 afectan a *TP53* y se producen en el 5-10% de los pacientes en el momento del diagnóstico y hasta en el 25-30% de los pacientes que sufren recaídas. Este hecho indica la evolución clonal de la LLC, se ha asociado a progresión de la enfermedad, resistencia al tratamiento y mal pronóstico. Supone la alteración cromosómica de peor pronóstico. La existencia de un cariotipo complejo, determinado por citogenética convencional, también se considera un factor de muy mal pronóstico.

Las alteraciones cromosómicas por sí solas no son criterio de tratamiento, fuera del contexto de un ensayo clínico.

Reordenamiento genético

Mediante técnicas de biología molecular es posible detectar reordenamientos de los genes que codifican las regiones

variables de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig en la LLC. El estudio del estado mutacional de estos genes ha permitido descubrir dos formas biológicas de LLC con diferente comportamiento clínico, y tiene un gran valor pronóstico. Hoy se conoce que biológicamente existen dos formas de LLC, una con mutaciones somáticas del locus del gen *IGHV*. El grupo con mutaciones tiene su origen en un linfocito posgerminal que ha tenido contacto con el antígeno y tiene memoria inmunológica. El grupo que no tiene mutaciones se origina en células pregerminales, sin memoria inmunológica o *naïve*. Las formas mutadas tienen un curso más indolente y una supervivencia significativamente más larga que las no mutadas.

Mutaciones genéticas

Las técnicas de secuenciación masiva han permitido la evaluación completa del genoma de la LLC y han confirmado la alta heterogeneidad genética y epigenética de esta enfermedad.

Las mutaciones genéticas que se observan en los pacientes con LLC tienden a aumentar a lo largo del curso de la enfermedad, así como en los pacientes que han recibido tratamientos, lo que condiciona evolución clonal.

Las principales mutaciones genéticas en la LLC que probablemente puedan incorporarse en los próximos años en la práctica clínica habitual como marcadores con relevancia son:

- *TP53*. Relacionadas con muy mal pronóstico y con un aumento de su frecuencia a lo largo del curso de la enfermedad. Debe solicitarse su determinación antes de cualquier línea de tratamiento, puesto que existen casos sin deleción 17p que presentan mutación de *TP53*. Por otro lado, recientemente se ha descrito

que la objetivación de subclones de LLC con presencia de mutaciones en *TP53* conlleva un curso clínico más agresivo y supervivencia peor.

- *NOTCH1*. Se observa en un 10-15% de las LLC. Es más frecuente en pacientes con LLC no mutadas y en la trisomía 12, y se ha relacionado con un curso clínico más agresivo y con mayor evolución a síndrome de Richter. Al contrario de lo que sucede con los pacientes con LLC considerados globalmente, en los que presentan mutaciones de *NOTCH1* la adición de rituximab a la combinación de fludarabina y ciclofosfamida no mejora los resultados de estos dos últimos (véase "Tratamiento").
- *SF3B1*. Se halla presente en el 5-7% de los pacientes con LLC. Esta mutación comporta mal pronóstico y refractariedad al tratamiento con fludarabina.
- *BIRC3*. Relacionada también con refractariedad a la fludarabina. Esta mutación es excluyente con tener mutaciones en *TP53*.
- *MYD88*. Se observa en el 2-3% de los pacientes con LLC y es más frecuente en pacientes con buen pronóstico y patrón mutado de *IGHV*.

Crterios diagnósticos. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico suele ser fácil, en función de la presencia de adenopatías, esplenomegalia y, sobre todo, del examen de la sangre periférica. Una linfocitosis monoclonal persistente de $5 \times 10^9/l$ o mayor con un inmunofenotipo compatible con LLC es suficiente para establecer el diagnóstico (**tabla II**). El término *linfoma linfocítico de célula pequeña* (LLCP, SLL en inglés: *small lymphocytic lymphoma*) queda reservado a aquellos pacientes con infiltración ganglionar por

células con un inmunofenotipo de LLC pero sin afectación medular ni de sangre periférica o con linfocitosis menor de $5 \times 10^9/l$. También se reconoce como entidad aparte la linfocitosis B monoclonal, que se refiere a aquellos individuos asintomáticos sin adenopatías pero con linfocitosis B menor de $5 \times 10^9/l$. Se observa hasta en el 3,5% de los sujetos mayores de 40 años.

El diagnóstico diferencial de la LLC debe establecerse con las linfocitosis reactivas, con otros SLP crónicos con expresión leucémica y con los linfomas leucemizados, principalmente el linfoma del manto, el folicular y el marginal esplénico (véase capítulo 18). Además de la clínica y de las características morfológicas de la sangre periférica y la médula ósea, el inmunofenotipo es una técnica clave para el diagnóstico diferencial (**tabla III**). En los casos difíciles, la citogenética y el estudio molecular pueden ser de ayuda.

En la **tabla IV** se exponen las características diferenciales de la LLC y de las entidades con las que se puede confundir.

Evolución. Clasificación pronóstica por estadios

La supervivencia de los pacientes con LLC es superior al 80% a los 5 años del diagnóstico, un dato muy positivo si se tiene en cuenta que la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 72 años. Sin embargo, la evolución de la enfermedad es muy heterogénea, con algunos pacientes que viven décadas y otros con un curso fatal en pocos años. En la **tabla V** se exponen las clasificaciones por estadios de Rai y de Binet, que se utilizan de manera habitual en la práctica clínica por su simplicidad y por su correlación con el pronóstico de los pacientes.

Tradicionalmente, la mediana de supervivencia de los pacientes con estadios de bajo riesgo (0 de Rai, A de Binet) era

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de la leucemia linfocítica crónica

Entidad	Inmunofenotipo						Morfología		Genética
	Sig	CD5	CD10	CD23	CD43	CD103	Otros		
LLC-B	+	+	-	+	+	-	FMC7- CD200+	Linfocito pequeño	del(13q14) 50% Trisomía 12 20% del(11q) del(17p)
Prolinfocítica B	++	-/+	-	-	-	-	FMC7+	Nucléolo prominente	del(17p) 50% del(13q14) 27%
Tricoleucemia	++	-	-	-	-	+	Anexina A1+ FMC7+	Linfocitos peludos FA+RT	Mutación de <i>BRAF</i>
LNH esplénico de la zona marginal	++	-	-	-	-	-	Anexina A1-	Linfocitos peludos polares	del(7q21-32)
LNH de células del manto	++	+	-	-	+	-	Ciclina D1+ SOX11+	Núcleo hendido	t(11;14)
LNH folicular	++	-	+	-	-	-	BCL-2 BCL-6	Núcleo hendido	t(14;18)

Todos son CD 19+ y CD20+.

FA+TR: fosfatasa ácida + resistente al tartrato; LNHi: linfoma no Hodgkin; Sig: inmunoglobulina de superficie monoclonal.

Tabla V. Clasificación por estadios clínicos de la leucemia linfocítica crónica

Clasificación de Rai	Supervivencia (años)
Estadios	
0. Linfocitosis en sangre periférica y médula ósea	17
I. Linfocitosis + adenopatías	8
II. Linfocitosis + esplenomegalia y/o hepatomegalia	6
III. Linfocitosis + anemia (Hb < 11 g/dl)	3
IV. Linfocitosis + trombocitopenia (< 100 × 10 ⁹ /l)	3

En la clasificación de Rai modificada actual se consideran tres estadios: bajo riesgo (estadio 0), riesgo intermedio (estadios I y II) y alto riesgo (estadios III y IV).

Clasificación de Binet	Supervivencia (años)
Estadios	
A. Linfocitosis con afectación ≤ 2 áreas linfoides*	15
B. Linfocitosis con afectación ≥ 3 áreas linfoides*	7
C. Anemia (Hb < 10 g/dl) o trombocitopenia (< 100 × 10 ⁹ /l)	3

*Se consideran cinco áreas linfoides: cervical, axilar, inguinal (unilateral o bilateral), hígado y bazo.
Hb: hemoglobina.

superior a los 10 años, la de los pacientes con riesgo intermedio (I-II de Rai, B de Binet) se situaba en torno a los 7 años y la de los pacientes de alto riesgo (III, IV de Rai, C de Binet) era inferior a 3 años. Actualmente algunos consideran que los pacientes con Rai I-II (o Binet B) tienen un pronóstico similar a los que tienen Rai III-IV (o Binet C), aunque claramente inferior a aquellos con estadio Rai 0 o Binet A. Dado que, aún hoy en día, estas dos clasificaciones reflejan adecuadamente la masa tumoral, todavía se emplean para decidir iniciar un tratamiento, que en general no se instaura en los pacientes en estadio 0 o A. Sin embargo, son muy poco predictivas de la progresión de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

En los últimos años han surgido nuevas variables clínicas y biológicas que ayudan a discriminar el pronóstico de los pacientes (**tabla VI**).

De particular trascendencia, por su implicación en la progresión de la enfermedad y el inicio de resistencia a los tratamientos, es la aparición de determinadas alteraciones genéticas como las deleciones o mutaciones de *TP53*. Además, hay determinados fármacos que están especialmente indicados en este subgrupo de pacientes (véase "Tratamiento").

El curso final de la LLC viene marcado por las complicaciones derivadas del incremento de la masa tumoral, de las citopenias y de la inmunosupresión, siendo las infecciones la principal causa

Tabla VI. Otros factores pronósticos en la leucemia linfocítica crónica

Factor pronóstico favorable	Factor pronóstico adverso
Estadio limitado (0, A)	Estadio avanzado (III-IV, C)
Sexo femenino	Sexo masculino
Infiltración medular no difusa	Infiltración medular difusa
Tiempo de duplicación > 12 meses	Tiempo de duplicación < 12 meses
Beta ₂ -microglobulina y timidina-cinasa normales	Beta ₂ -microglobulina y timidina-cinasa elevadas
del(13q), cariotipo normal	del(17p), del(11q), cariotipo complejo
Gen <i>IGHV</i> mutado	Gen <i>IGHV</i> no mutado
Expresión de CD38 baja	Expresión de CD38 alta
Expresión de ZAP70 baja	Expresión de ZAP70 alta
Mutación de <i>MYD88</i>	Mutación de <i>TP53</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>ATM</i> o <i>BIRC3</i>

IGHV: gen que codifica las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.

de muerte. En el 10% de los casos puede existir una transformación histológica a leucemia prolinfocítica, y en el 3-5%, a linfoma difuso de célula grande (síndrome de Richter), con evolución fatal a corto plazo. Más raramente, la LLC se transforma en un linfoma de Hodgkin clásico.

Tratamiento

Con la excepción del trasplante alogénico, que puede aplicarse a un número muy reducido de pacientes con LLC, no se conoce ningún tratamiento curativo para la LLC, por lo que los objetivos terapéuticos en los pacientes de edad avanzada son el alivio de los síntomas y el aumento de la supervivencia. En los pacientes jóvenes con factores pronósticos adversos están justificados los tratamientos experimentales con potencial curativo. El tipo de tratamiento en cada

caso debe ajustarse a la edad, al estado general, a las comorbilidades del paciente (diabetes, cardiopatía, insuficiencia renal, etc.) y a los factores pronósticos.

Tras el diagnóstico, la decisión de iniciar el tratamiento será guiada por la existencia de síntomas y signos de actividad de la enfermedad, así como de citopenias inmunes y, sobre todo, por el estadio de la leucemia. Un periodo de observación clínica y analítica de 3-6 meses nos permitirá determinar con precisión todos los factores pronósticos y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente.

Como norma general, la abstención terapéutica con controles trimestrales, semestrales o anuales, debe mantenerse en los estadios de riesgo bajo o intermedio hasta que la enfermedad muestre signos de progresión. Por el contrario, el tratamiento debe iniciarse en los pacientes con estadios avanzados (**tabla VII**).

Tabla VII. Pautas terapéuticas sugeridas en la leucemia linfocítica crónica

Observación: pacientes con estadios de bajo riesgo y riesgo intermedio sin signos de actividad de la enfermedad

Iniciar tratamiento

- Estadios de alto riesgo (III y IV de Rai, C de Binet)
- Estadios de riesgo bajo o intermedio con algún criterio de enfermedad progresiva:
 - Evidencia de fallo medular, con aparición de anemia (< 10 g/dl) o trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/l$)
 - Adenopatías voluminosas (≥ 10 cm), o en crecimiento progresivo o sintomáticas
 - Esplenomegalia masiva (> 6 cm) bajo reborde costal, o en crecimiento progresivo o sintomática
 - Aumento rápido del número absoluto de linfocitos, con tiempo de duplicación linfocitaria inferior a 6 meses, en pacientes con cifras iniciales de linfocitos $> 30 \times 10^9/l$. Este criterio debe ir acompañado de algún otro
 - Anemia o trombocitopenia autoinmune que no responde a tratamiento estándar
 - Aparición de síntomas constitucionales (síntomas B): pérdida de peso no intencionada $> 10\%$ en los 6 meses previos, sudación profusa nocturna, fiebre inexplicada y persistente > 38 °C, deterioro significativo del estado general que impide trabajar o realizar actividades habituales

Tratamiento de primera línea

- Menores de 70 años con buen estado general: FCR
- Mayores de 70 años, con mal estado general o comorbilidades: clorambucilo + obinutuzumab, clorambucilo + ofatumumab, clorambucilo, bendamustina
- Pacientes con mutación de *TP53* o delección 17p: ibrutinib, valorando la consolidación con alo-TPH en pacientes jóvenes

Tratamiento de segunda línea

- Resistentes o recaída precoz (< 36 meses) tras FCR: ibrutinib o idelalisib + rituximab, valorando la consolidación con alo-TPH
- Recaída tardía tras FCR (> 36 meses): repetir FCR, bendamustina + rituximab
- Mayores de 70 años o pacientes con mal estado general: bendamustina, clorambucilo, con/sin anti-CD20, ibrutinib, idelalisib + rituximab, en función del tratamiento previo

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

Dentro de las opciones terapéuticas destacan los fármacos que a continuación se describen.

Agentes alquilantes

Clásicamente los citostáticos de elección han sido los agentes alquilantes. El más empleado es el clorambucilo, que puede administrarse como monoterapia,

ajustando la dosis (4-8 mg por vía oral, diario) según el hemograma, hasta que el recuento leucocitario se normalice. Con más frecuencia se utiliza en dosis altas intermitentes, según el siguiente esquema: 0,8 mg/kg/día (40-80 mg) por vía oral, un solo día cada 3-4 semanas, hasta alcanzar la máxima respuesta. A día de hoy, el clorambucilo se reserva fundamentalmente para pacientes de edad avanzada

o con enfermedades asociadas relevantes, muy a menudo combinado con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Otro agente alquilante, la ciclofosfamida, no tiene resistencia cruzada con el clorambucilo y se emplea como alternativa al mismo, ya que parece tener una eficacia similar en la LLC y, combinado con los análogos de las purinas, muestra un efecto sinérgico beneficioso.

El tratamiento con poliquimioterapia tipo R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) se reserva para pacientes con síndrome de Richter.

Análogos de las purinas

Los análogos de las purinas (principalmente fludarabina) son la base del tratamiento actual en los pacientes con LLC menores de 70 años y con buen estado general.

La fludarabina como fármaco aislado obtiene una tasa de respuestas significativamente superior al clorambucilo y una duración de la respuesta más larga, pero no mejora la supervivencia. Presenta un elevado sinergismo antitumoral con los agentes alquilantes y los anticuerpos monoclonales (inmunoquimioterapia), por lo que se ha empleado en combinación según el esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab).

La combinación de seis ciclos de FCR produce unas respuestas globales del 90% y un 45% de respuestas completas, alarga significativamente la duración de la respuesta y también la supervivencia de los pacientes en comparación con FC (la misma combinación sin rituximab), por lo que se ha convertido en el tratamiento de primera línea de esta entidad. Sin embargo, no está exenta de toxicidad, por lo que su utilización está actualmente restringida a los pacientes menores de 70 años con buen estado general y sin comorbilidades.

Es importante recordar que la fludarabina produce una inmunosupresión celular intensa y prolongada por disminución de los linfocitos CD4, lo que determina un aumento de las infecciones por virus y gérmenes oportunistas (CMV, *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella*, micobacterias, etc.). Es recomendable, por tanto, realizar estudios serológicos virales antes de iniciar el tratamiento (CMV, virus de la hepatitis B y C, VHS) e iniciar una profilaxis antiinfecciosa con trimetoprim/sulfametoxazol y aciclovir.

Otros análogos de las purinas como la pentostatina (deoxicoformicina) y la 2-clorodeoxiadenosina han proporcionado respuestas similares a las obtenidas con la fludarabina, pero no se usan en la actualidad. La bendamustina, sin embargo, es un fármaco cuya estructura es mixta entre un análogo de las purinas y un agente alquilante. Diversos estudios han demostrado un buen perfil de eficacia y toxicidad, por lo que se ha convertido en una alternativa a la fludarabina, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal.

Anticuerpos monoclonales

En la última década se han introducido diferentes anticuerpos dirigidos a receptores específicos de los linfocitos que han demostrado una importante actividad antitumoral (véase capítulo 23).

El primero en utilizarse en la LLC fue el alemtuzumab. Se trata de un anticuerpo humanizado dirigido al antígeno CD52 presente en los linfocitos T, pero que también se expresa en los linfocitos de la LLC. El alemtuzumab se ha empleado como tratamiento de rescate en los pacientes con LLC, pero ocasiona una profunda inmunodepresión, y se asocia a tasas altas de reactivación de CMV y al desarrollo de infecciones oportunistas, por lo que su uso es muy limitado en el momento actual.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 ampliamente utilizado en el tratamiento de neoplasias linfoides CD20+ (véase capítulo 23). Su actividad en la LLC como fármaco aislado es limitada por la baja densidad de moléculas CD20 en esta enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado un gran sinergismo con la fludarabina y la ciclofosfamida en la combinación FCR. El rituximab puede producir síndrome de lisis tumoral en los pacientes con recuentos linfocitarios altos, por lo que en estos casos es recomendable un ajuste de dosis en el primer ciclo y el uso de alopurinol como medida preventiva. También puede provocar reacciones infusionales, en ocasiones graves, por lo que se recomienda premedicación y un ritmo de infusión gradual. El rituximab también se utiliza con éxito en el tratamiento de la anemia y de la trombocitopenia autoinmunes asociadas a la LLC que no responden a esteroides.

Más recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales anti-CD20 de segunda generación. Dos de ellos (obinutuzumab y ofatumumab) han sido aprobados en combinación con clorambucilo por las agencias reguladoras como tratamiento de primera línea para pacientes no candidatos a FCR. Los estudios fase III demostraron que el tratamiento combinado conseguía mejores respuestas y una duración más larga de las mismas que el clorambucilo en monoterapia. Además, la combinación de clorambucilo y obinutuzumab también demostró alargar la supervivencia de los pacientes, aunque sin significación estadística respecto a la combinación clorambucilo y rituximab.

Inhibidores del receptor del linfocito B

Ya hemos visto que la vía de señalización del receptor del linfocito B tiene un papel clave en la supervivencia de las células de LLC. Existen múltiples cina-

sas que participan en la señalización del BCR en este tumor, como la tirosincinasa de Bruton (BTK), la tirosincinasa del bazo (Syk), ZAP70, cinasas de la familia Src (sobre todo Lyn) y fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). En la actualidad disponemos de dos fármacos de este grupo aprobados para pacientes con LLC, los inhibidores de BTK y los de PI3K.

Inhibidores de BTK

Junto con los inhibidores de PI3K, los inhibidores de BTK constituyen el grupo más importante de inhibidores del BCR. El ibrutinib es un inhibidor irreversible de BTK que se administra por vía oral (420 mg/día). Una de las ventajas del tratamiento con ibrutinib es la baja frecuencia de mielotoxicidad inducida por el tratamiento, especialmente si se tiene en cuenta que son fármacos empleados en pacientes multitratados con quimioterapia convencional y que presentan frecuentemente citopenias infiltrativas. Entre los efectos adversos destaca una mayor tendencia al sangrado, el desarrollo de fibrilación auricular, diarrea leve e infecciones, especialmente el primer año de tratamiento. En estudios fase III se objetivó una mejor tasa de respuestas, duración de las mismas y supervivencia en comparación con ofatumumab. Uno de los aspectos más esperanzadores del fármaco es su capacidad para generar respuestas en pacientes con factores clínicos y genómicos de alto riesgo, como el número de líneas de tratamiento previas, estadios avanzados de la enfermedad y presencia de delección de 17p. En nuestro país el fármaco está aprobado para el tratamiento de la LLC en pacientes previamente tratados o en aquellos con delección de 17p/mutación de *TP53*, aunque sea en primera línea.

Inhibidores de PI3K

El idelalisib es un inhibidor oral selectivo de la isoforma PI3K δ , que induce

apoptosis en las células de LLC de manera dependiente de tiempo y de dosis, sin afectar a la inmunidad mediada por linfocitos T, células NK ni citotoxicidad mediada por anticuerpos. Los efectos adversos grado 3-4 de este fármaco son neutropenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas, diarrea y fiebre. En España, el idelalisib (150 mg dos veces al día por vía oral, hasta progresión o intolerancia) está aprobado en combinación con rituximab para pacientes que han recibido una o más líneas de tratamiento previas y no sean candidatas a tratamiento convencional.

Inhibidores de BCL-2

La proteína BCL-2 regula la apoptosis y forma parte de la vía de señalización de P53. BCL-2 está sobreexpresada en algunos pacientes con LLC y se asocia con mayor resistencia a fármacos y supervivencia del tumor. Muy recientemente se ha diseñado un nuevo fármaco, inhibidor de BCL-2 (venetoclax), que se ha mostrado muy eficaz en los pacientes con LLC y deleción 17p y puede modificar la estrategia terapéutica de estos pacientes en el futuro.

Esteroides

La prednisona se usa habitualmente en el tratamiento de primera línea de la anemia hemolítica y de la trombocitopenia autoinmunes en dosis de 1 mg/kg/día.

Otras medidas terapéuticas

La esplenectomía puede considerarse en algunos pacientes con hiperesplenismo, o en los que presentan anemia hemolítica o trombopenia inmunes que no mejoran con esteroides o rituximab.

Otros agentes útiles en el abordaje de las complicaciones autoinmunes son las

inmunoglobulinas inespecíficas, la ciclosporina, el rituximab y el alemtuzumab.

La radioterapia se utiliza ocasionalmente para el tratamiento paliativo de las esplenomegalias gigantes aisladas y de los grandes mazacotes ganglionares que produzcan fenómenos obstructivos.

El tratamiento con inmunoglobulinas inespecíficas es eficaz en la prevención de las infecciones recurrentes, secundarias a la hipogammaglobulinemia, aunque no se ha asociado a un aumento de la supervivencia.

El trasplante de médula ósea alogénico está indicado en los pacientes jóvenes con donante HLA compatible que no responden al tratamiento. También debe ofrecerse en primera línea a los pacientes jóvenes con factores de muy mal pronóstico, como los que presentan anomalías de *TP53*. En cualquier caso, la recomendación actual es intentar primero un inhibidor de BTK o PI3K antes de proceder con el trasplante, por lo que el número de trasplantes se ha reducido notablemente en los últimos años. En lo que respecta al acondicionamiento, el de intensidad reducida (véase capítulo 24) tiene una menor toxicidad que el trasplante mieloablatoivo convencional y ha permitido ofrecer esta opción terapéutica a los pacientes de más edad, con buen estado general y sin comorbilidades relevantes (tabla VII).

OTROS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CON EXPRESIÓN LEUCÉMICA

Leucemia prolinfocítica

La leucemia prolinfocítica B (LP-B) es un SLP muy poco frecuente que afecta por igual a varones y a mujeres de 65-70 años, caracterizado por cifras muy elevadas de linfocitos en la sangre periférica y esplenomegalia gigante en ausencia de adenopatías.

La leucemia prolinfocítica cursa frecuentemente con cifras de linfocitos superiores a $100 \times 10^9/l$. Más del 55% son prolinfocitos neoplásicos, que se diferencian morfológicamente de los linfocitos de la LLC por tener un mayor tamaño, un citoplasma más abundante y un núcleo con la cromatina menos condensada, en el que destaca la presencia de un nucléolo prominente (fig. 9). El 80% de los casos de leucemia prolinfocítica son de estirpe B. A diferencia de la LLC, las células de la leucemia prolinfocítica presentan gran densidad de Ig monoclonal y son FMC7 positivas, pero suelen ser CD5, CD23 y CD43 negativas (tabla IV). Los estudios citogenéticos y moleculares demuestran que alrededor del 50% de los pacientes con LP-B presentan delección de 17p y ausencia de mutaciones de los genes *IGHV*, lo que explica en parte el curso clínico agresivo y la falta de respuesta al tratamiento. Es muy importante realizar estudios citogenéticos o de FISH porque muchos de los pacientes que se diagnosticaban tradicionalmente de LP-B en realidad presentaban una $t(11;14)$ y, por lo tanto, hoy serían diagnosticados de linfoma de células del manto leucemizado (véase capítulo 18).

También existe una forma intermedia entre la LLC y la LP-B en la que la pro-

porción de prolinfocitos se sitúa entre el 11% y el 54%. La evolución de estas formas intermedias varía entre las que permanecen estables y tienen un pronóstico similar al de la LLC, y las que se transforman en LP-B, que tienen mal pronóstico.

La LP-B tiende a progresar más rápidamente que la LLC típica, y la respuesta al tratamiento es, en general, pobre, con una mediana de supervivencia de 2-3 años. Se han observado respuestas de corta duración con poliquimioterapia tipo CHOP y análogos de las purinas. La esplenectomía puede mejorar los síntomas de algunos pacientes. Aún no se conoce el impacto del tratamiento con inmunquimioterapia en esta enfermedad (R-CHOP). En los pacientes que alcanzan la remisión completa se ensaya experimentalmente el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En ocasiones la leucemia prolinfocítica es de estirpe T (LP-T), presentando habitualmente un fenotipo inmunológico T colaborador (CD3+CD4+, CD8-), como puede verse en la tabla VIII. En la LP-T también es frecuente la hiperlinfocitosis y la hepatoesplenomegalia, pero son habituales las adenopatías. Un tercio de los pacientes presentan afectación cutánea y de serosas (derrame pleural, ascitis), y su curso es aún más agresivo que el



► **Figura 9.** Leucemia prolinfocítica. Obsérvense los prominentes nucléolos.

de la LP-B. En la LP-T, el alemtuzumab (anti-CD52) es el tratamiento de elección. La deoxicoformicina también puede ser de utilidad. Con todo, la mediana de supervivencia en las series históricas era inferior a 1 año, por lo que está justificada la utilización del trasplante alogénico en los pacientes que tengan la edad y el donante apropiado.

Leucemia de células peludas

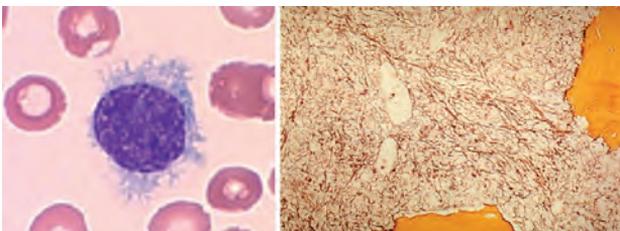
Esta inusual enfermedad (2% de las leucemias linfoides), también denominada *tricoleucemia*, representa una proliferación clonal de linfocitos B que tienen la característica morfológica singular de presentar prolongaciones citoplasmáticas en forma de pelos (**fig. 10**) y un halo perinuclear que les da un aspecto de "huevo frito". Una segunda peculiaridad del tricoleucocito es la positividad para la tinción de la fosfatasa ácida que es resistente al tartrato (FATR). En su citoplasma existen unas pequeñas inclusiones que, observadas mediante microscopio electrónico, corresponden al complejo ribosómico-lamelar. El fenotipo inmunológico es compatible con una linfoproliferación B (SIg monoclonal), siendo característica la positividad para la aneoxina A1; también son CD103+, CD123+, CD25+, CD11c y FMC 7+ (**tabla IV**). Estudios moleculares demuestran que la inmensa mayoría de casos de tricoleucemia clásica presentan la mutación V600E en el gen *BRAF*. Esta mutación es altamente sensible y específica, dado que

es muy infrecuente en otros síndromes linfoproliferativos.

La leucemia de células peludas afecta frecuentemente a varones de mediana edad. Los hallazgos clínicos más relevantes son la existencia de pancitopenia periférica y marcada esplenomegalia con mínima o nula linfadenopatía. En estos pacientes, además de la clínica relacionada con la esplenomegalia, el síndrome anémico y la diátesis hemorrágica, no son raras las infecciones oportunistas, especialmente las de localización pulmonar por *Legionella* y micobacterias atípicas. También pueden observarse fenómenos de vasculitis, artritis, síndrome nefrótico y lesiones óseas.

El hemograma muestra generalmente una pancitopenia global, y en la fórmula leucocitaria se aprecia una disminución de los granulocitos y monocitos, así como un porcentaje variable de tricoleucocitos (10-50%). El aspirado medular suele ser dificultoso por la existencia de fibrosis medular, pero en la biopsia ósea se descubre con facilidad la infiltración por tricoleucocitos. En el bazo es notoria la afectación de la pulpa roja, la formación de seudosinusoides y la atrofia de la pulpa blanca.

El diagnóstico diferencial no suele plantear problemas dadas las peculiares características clínicas, inmunofenotípicas y genéticas de este proceso (**tabla IV**). No obstante, algunos pacientes con esplenomegalia y linfocitos peludos en la sangre periférica realmente padecen una forma predominantemente esplénica de



► **Figura 10.** A la izquierda, tricoleucocito con prolongaciones citoplasmáticas. A la derecha, biopsia ósea con marcada fibrosis.

linfoma (linfoma esplénico de la zona marginal). En estos casos es infrecuente la pancitopenia, los linfocitos son más pequeños y presentan prolongaciones citoplasmáticas más cortas y localizadas en un polo de las células. La fosfatasa ácida es positiva, pero se inhibe con el tartrato, y son negativos para la anexina y para el CD25, CD103 y CD11c. Además no tienen mutaciones de *BRAF*.

Otra entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial es la tricoleucemia variante, una enfermedad rara con características intermedias entre la tricoleucemia (prolongaciones citoplasmáticas) y la leucemia prolinfocítica (núcleolo prominente), que tiene un fenotipo intermedio entre ambas y un peor pronóstico.

La actitud terapéutica en la leucemia de las células peludas es similar a la de la LLC, es decir, control clínico-biológico periódico en los pacientes asintomáticos y tratamiento cuando se comprueben signos de actividad de la enfermedad, como pancitopenia y esplenomegalia progresivas o infecciones de repetición.

La esplenectomía, antiguamente el tratamiento de elección, tiene un papel paliativo, estando indicada en los pacientes con esplenomegalias masivas dolorosas, en los que presentan infartos o roturas de bazo, en los que no responden a tratamientos sistémicos o en aquellos en los que estos deban retrasarse por complicaciones graves. Los resultados con los agentes alquilantes solos o en combinación son poco satisfactorios y pueden aumentar el riesgo de infección, que es la principal causa de muerte en este proceso.

Los análogos de las purinas, en particular la 2-clorodeoxiadenosina (0,1 mg/m² por vía intravenosa en perfusión continua durante 7 días, o en perfusión de 2 horas durante 5 días o administrada por vía subcutánea) y la deoxicofomicina (4 mg/m² por vía intravenosa cada 2 semanas), ob-

tienen una respuesta clínica y hematológica completa y duradera en el 75-90% de los pacientes. La fludarabina es también útil pero menos efectiva. Se está investigando actualmente la combinación de análogos de purinas con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que ha demostrado tener actividad en la enfermedad, tanto en monoterapia como en combinación. El interferón alfa recombinante en dosis de 3 millones de unidades subcutáneo en días alternos induce respuestas en más del 80% de los pacientes, pero solo el 10% de ellas son completas, y duran poco tiempo tras retirar el fármaco.

Nuevos fármacos en ensayo para pacientes refractarios son el vemurafenib (inhibidor de *BRAF*) y el moxetumomab pasudotox (anti-CD22 conjugado con una toxina).

Linfomas leucemizados

Los linfomas no Hodgkin invaden en ocasiones la sangre periférica y dan lugar a una linfocitosis que puede confundirse con una LLC. Sin embargo, los linfomas cursan con más adenopatías y visceromegalias (véase capítulo 18) y la leucocitosis suele ser moderada. La entidad más frecuente y mejor caracterizada corresponde a la leucemización del linfoma folicular. En este proceso los linfocitos neoplásicos de la sangre periférica son pequeños, con escaso citoplasma, y el núcleo posee finas hendiduras que en ocasiones lo dividen en dos, lo que le da un aspecto en "grano de café". En contraste con la LLC, el estudio de marcadores inmunológicos muestra una expresión intensa de SIg monoclonal y del antígeno CD10, pero son negativos para el CD5 y el CD23. Además, presentan la traslocación t(14;18) característica y son positivos para BCL-2. La infiltración linfoide en la biopsia ósea suele disponerse adyacente a las trabéculas óseas (paratrabecular).

Tabla VIII. Características diferenciales de los síndromes linfoproliferativos T crónicos

Entidad	Morfología	CD3	CD2	CD4	CD8	CD7	CD25	Otros
LP-T	Nucléolo prominente	+	+	+	+/-	+	-	Hiperlinfocitosis
LLGG-T	Linfocito granular	+	+	-	+	-/+	-	Neutropenia CD16+
LLTA	Núcleo en trébol	+	+	+	-	-	++	HTLV-1
Síndrome de Sézary	Núcleo cerebriforme	+	+	+	-/+	-/+	-	Eritrodermia

HTLV-1: virus linfotrófico humano tipo 1; LLGG: leucemia de linfocitos grandes granulares T; LLTA: leucemia-linfoma T del adulto; LP-T: leucemia prolinfocítica T.

El linfoma esplénico de la zona marginal ya se ha tratado previamente. Otra forma de diferenciación morfológica difícil es la expresión hemoperiférica del linfoma de células del manto. Sin embargo, el estudio inmunofenotípico (CD20+, CD5+, CD23-) y genético (presencia de t(11;14)) de estas entidades permite una fácil diferenciación entre ellas (**tabla IV**).

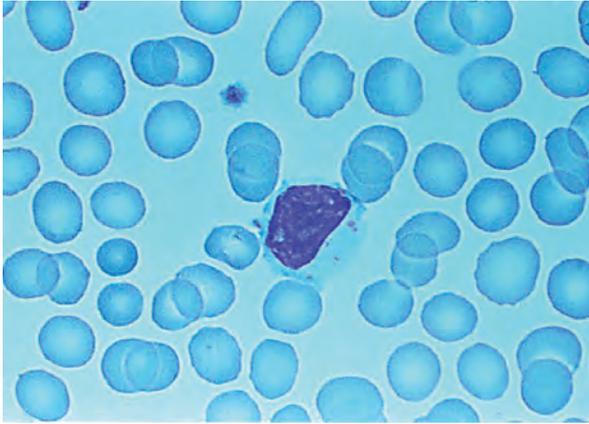
Leucemia de linfocitos grandes granulares

La característica más sobresaliente de estas leucemias es el aspecto morfológico de los linfocitos de la sangre periférica, que se denominan *linfocitos granulares* porque presentan un citoplasma abundante con gránulos azurófilos prominentes (**fig. 11**). A nivel ultraestructural, los gránulos están formados por estructuras tubulares paralelas que contienen proteínas citolíticas, como perforinas y granzima A.

Estas leucemias forman un grupo heterogéneo bajo el punto de vista clínico y fenotípico. Se pueden considerar dos grupos principales: unas de origen linfocítico T y otras NK.

Las de origen linfocítico T suponen el 85 % de los casos, tienen fenotipo de linfocito T citotóxico maduro: CD3+, CD8+, TCRαβ+, CD16+ y son negativas para el CD56. Mucho más raras son las variantes con fenotipo CD4+ o TCRγδ+. Los pacientes se presentan con una neutropenia grave asociada o no a anemia y una linfocitosis variable (2-20 × 10⁹/l). El hallazgo exploratorio más relevante es la presencia de esplenomegalia moderada. La enfermedad se asocia a fenómenos de disregulación inmune, como la presencia de autoanticuerpos, complejos inmunes, hipergammaglobulinemia o artritis reumatoide. Las formas CD4+ se asocian con frecuencia a neoplasias ocultas.

El diagnóstico de leucemia de linfocitos grandes granulares de origen T debe considerarse en los pacientes con neutropenia crónica o cíclica. La evolución de la enfermedad en general es indolente, con una mediana de supervivencia de 13 años. La morbilidad depende de la intensidad de las citopenias, especialmente de la neutropenia, que se puede tratar con factor estimulante de crecimiento granulocítico (G-CSF). Los esca-



► **Figura 11.** Linfocito granular grande. Obsérvense los gránulos en el amplio citoplasma.

Los pacientes que requieren tratamiento específico pueden beneficiarse de bajas dosis de metotrexato, ciclosporina A, esteroides, ciclofosfamida y, en casos más resistentes, pentostatina u otros análogos de las purinas.

Algunos pacientes presentan una linfocitosis con elementos morfológicos superponibles a los linfocitos grandes granulares, pero el inmunofenotipo demuestra que se trata de una proliferación de células NK maduras. Se caracterizan por un aumento persistente en la sangre periférica ($> 2 \times 10^9/l$) de células con fenotipo NK: CD3-, CD16+, CD56+ débil, TIA1, granzima B y M+. Los SLP crónicos de células NK suelen asociarse a otras enfermedades como tumores sólidos, vasculitis, neuropatía y procesos autoinmunes. El curso clínico es indolente en la mayoría de los casos, aunque se han comunicado tanto remisiones espontáneas como transformación a leucemias NK invasivas.

Leucemia-linfoma T del adulto

Es una neoplasia de linfocitos T maduros. La proliferación clonal está directamente relacionada con la infección por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), que está integrado en el genoma de las células malignas. Sin embargo,

para que se desarrolle la neoplasia es necesario que se produzcan otros episodios oncogénicos, ya que solo el 2-5% de las personas infectadas padecen la enfermedad. Además, la infección por el HTLV-1 da lugar a otras enfermedades, como la paraparesia espástica tropical, un trastorno neurológico parecido a la esclerosis múltiple.

La leucemia-linfoma T del adulto es una enfermedad endémica del sudoeste del Japón, de regiones de África y del Caribe, aunque pueden darse casos esporádicos en muchas otras zonas, y afecta a sujetos adultos.

Se han reconocido formas clínicas agudas, linfomatosas, crónicas y latentes (*smoldering*). La más frecuente es la aguda, que se manifiesta por adenopatías generalizadas, esplenomegalia, lesiones dérmicas de tipo nodular, hipercalcemia, LDH elevada y lesiones óseas. En la sangre periférica y la médula ósea existe una infiltración variable de linfocitos atípicos, con la característica morfológica de exhibir un núcleo plegado "en hoja de trébol". El fenotipo inmunológico corresponde a linfocitos T cooperadores (CD4+, CD8-), aunque *in vitro* se comportan funcionalmente como linfocitos T supresores. A diferencia de otros SLP-T, expresan consistentemente el receptor de la interleucina

2 o CD25 y FOXP3, una característica de las células T reguladoras (**tabla VIII**).

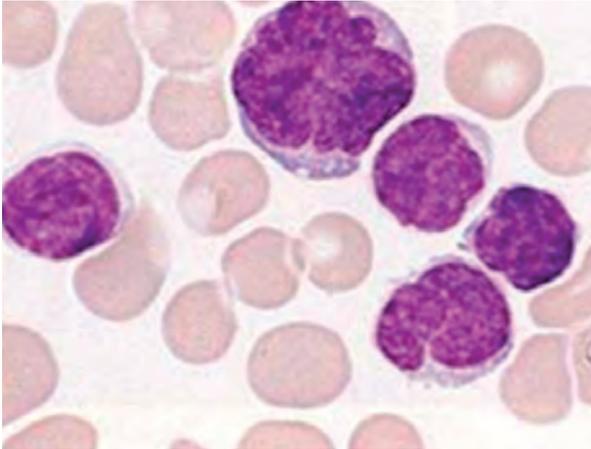
La enfermedad suele evolucionar con muchas complicaciones, sobre todo infecciones, y gran parte de los pacientes fallecen en poco tiempo, pese al tratamiento con poliquimioterapia. Recientemente se ha confirmado la actividad antitumoral de la asociación de interferón alfa y zidovudina, que en la actualidad es la terapia de elección en las formas crónicas. En las formas linfomatosas el tratamiento debe ser como en los linfomas agresivos, con poliquimioterapia alternante acompañada de tratamiento antirretroviral. En casos seleccionados, debe considerarse el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. También se está analizando el uso de mogamulizumab (anticuerpo monoclonal anti-CCR4), un fármaco que ya ha

sido aprobado en Japón, país en el que la enfermedad es muy prevalente.

Por otro lado, dado que el HTLV-1 se transmite por la sangre y la leche materna, como medida preventiva deben evitarse tanto la lactancia como las transfusiones sanguíneas de individuos seropositivos.

Linfomas cutáneos de células T

Los linfomas cutáneos de linfocitos T pueden presentar invasión de la sangre periférica (síndrome de Sézary). Los linfocitos atípicos muestran un núcleo cerebriforme distintivo (**fig. 12**). El fenotipo de membrana de las células de Sézary es de linfocito T cooperador (**tabla VIII**). Esta entidad se aborda más ampliamente en el capítulo 18, correspondiente a los linfomas.



► **Figura 12.** Síndrome de Sézary. Se aprecian células con núcleo cerebriforme.

LINFOMA DE HODGKIN

J. M. Moraleda Jiménez, A. Sureda Balari

Introducción. Etiopatogenia. Anatomía patológica. Clasificación. Cuadro clínico. Datos de laboratorio. Diagnóstico. Estudio de extensión. Estadificación de la enfermedad. Factores pronósticos. Tratamiento. Evaluación del tratamiento y control a largo plazo. Complicaciones del tratamiento

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH), descrito por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, se considera actualmente un grupo heterogéneo de neoplasias clonales derivadas de los linfocitos B del centro germinal. Surge habitualmente en los ganglios linfáticos, preferentemente en los cervicales. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de las típicas células de Reed-Sternberg (CRS) malignas rodeadas por una mezcla de células inflamatorias y accesorias. Actualmente se consideran dos entidades: LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN) y LH clásico. Es notable su gran sensibilidad al tratamiento con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), merced a las cuales un alto porcentaje de pacientes pueden ser curados.

El LH supone un tercio del total de los linfomas, con una incidencia anual de 2-4 casos por cada 100.000 habitantes. Su distribución por edades presenta dos picos de máxima frecuencia: uno entre los 15 y 30 años y otro en mayores de 50 años; en estos últimos es de peor pronóstico, no solo por presentar formas

más invasivas sino también por su peor tolerancia al tratamiento. Genéricamente, el LH es más frecuente en los varones de raza blanca con alto nivel socioeconómico. Existe un mayor riesgo de contraer la enfermedad entre los familiares directos de los pacientes, así como en aquellas personas que hayan padecido una mononucleosis infecciosa.

ETIOPATOGENIA

La etiología del LH se desconoce, pero se ha postulado la posible implicación de virus. Esta hipótesis vendría avallada por los siguientes datos:

- Los individuos que han padecido una mononucleosis infecciosa presentan un riesgo tres veces más alto de padecer la enfermedad que el resto de la población.
- En la mitad de los casos de LH, es posible demostrar la integración del virus de Epstein-Barr (VEB) en las células tumorales, sobre todo en las formas de esclerosis nodular y celularidad mixta (75%).

- Expresión de proteínas nucleares del VEB en células neoplásicas: LMP-1/EBNA-1.
- Existencia de grupos (*clusters*) familiares y geográficos.

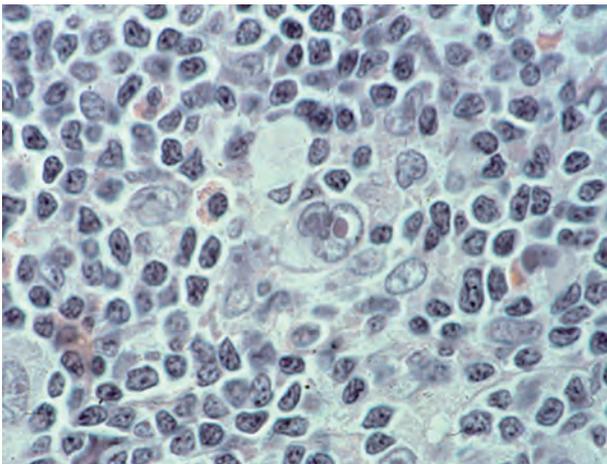
Sin embargo, la existencia del virus no ha podido ser comprobada en todos los casos. Por otra parte, se han hallado alteraciones en el número de cromosomas (aneuploidías) y ganancias recurrentes de material genético en diferentes cromosomas (2p, 9p, 12q). Es posible que la infección por el VEB aporte alguna de las alteraciones genéticas necesarias para el desarrollo de este linfoma.

En el LH, la célula maligna deriva de las células B del centro germinal, y se encuentran reordenamientos clonales de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en más del 98% de los casos, siendo excepcional el reordenamiento clonal del receptor de célula T. Una peculiaridad de las CRS es la pérdida casi completa del fenotipo de célula B y la expresión de marcadores aberrantes, correspondientes a otras células hematolinfoides. Además, las CRS albergan lesiones genéticas que alteran la regulación de múltiples vías de señalización y de factores de transcripción, incluyendo

receptores de tirosincinasas, NF κ b y JAK/STAT, que promueven la proliferación y disminuyen la apoptosis. Por otra parte, estas células secretan citocinas, interleucinas (como la IL-5) y quimiocinas que atraen a las células inmunes e inflamatorias circundantes, y tienen moléculas de superficie que les permiten interactuar con el micro-medioambiente. De hecho, actualmente se considera que la interacción de las CRS con las células reactivas no malignas que forman el infiltrado inflamatorio que las rodea es esencial para su proliferación y supervivencia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. CLASIFICACIÓN

El diagnóstico histológico de LH se basa en el hallazgo en la biopsia del ganglio o de tejido tumoral de las células malignas características, las mencionadas CRS. En contraste con el resto de los linfomas, la célula neoplásica es escasa y rara vez predomina, y la estructura ganglionar está destruida por un infiltrado celular polimorfo compuesto por algunas CRS y células reactivas morfológicamente normales, que incluyen linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos, células plasmáticas, fibroblastos y fibras de colágeno (**fig. 1**).



► **Figura 1.** Histología ganglionar de un linfoma de Hodgkin que muestra una célula de Reed-Sternberg (centro) rodeada de células reactivas.

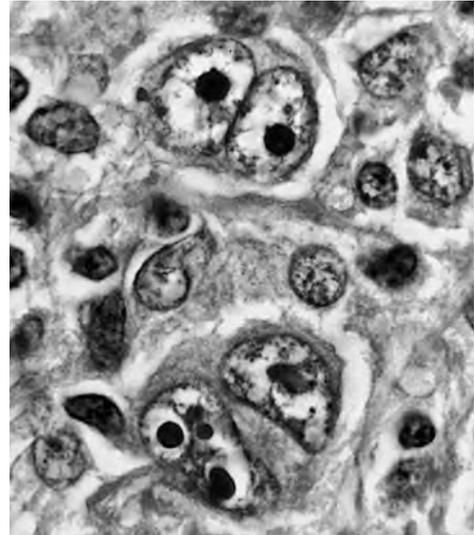
La CRS típica es una célula gigante de 15-45 μm , con abundante citoplasma discretamente basófilo, que presenta dos núcleos de cromatina laxa, dispuestos uno frente a otro, lo que da una imagen de espejo. Cada núcleo posee un nucléolo eosinófilo muy prominente, rodeado por un halo claro, que confiere a la célula un aspecto peculiar, en "ojos de lechuza" (**fig. 2**).

Otras variantes morfológicas son:

- *CRS polinucleada*: tiene más de dos núcleos.
- *Célula de Hodgkin*: es una célula grande, con un solo núcleo y con nucléolo gigante. Por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico, pero indica infiltración de un órgano si el LH ya ha sido diagnosticado en otra parte del cuerpo.
- *Célula lacunar*: en realidad, es un artefacto que surge al fijar las células con formol, lo que hace que el citoplasma se retraiga y deje un espacio claro (laguna) alrededor del núcleo.
- *Célula de predominio linfocítico (PL) o célula linfocítica/histiocítica (L/H)*: son células grandes con escaso citoplasma y un único núcleo muy polilobulado que le da un aspecto en "palomita de maíz". El nucléolo suele ser múltiple, basófilo y más pequeño que las CRS. Es característica del LHPLN.

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2016) se consideran dos tipos de LH según las diferencias morfológicas e inmunofenotípicas de las células tumorales y su diferente historia natural (**tabla I**):

- *Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular*. Supone el 5% del total de los LH. Las células malignas



► **Figura 2.** Células de Reed-Sternberg binucleadas.

PL expresan marcadores de células B, y son positivas para CD20, CD79a, BCL-6 y CD45. En la mayoría de los casos están presentes la cadena J y el antígeno de membrana epitelial (EMA, del inglés *epithelial membrane antigen*). Es negativa para CD15 y CD30.

- *Linfoma de Hodgkin clásico*. Constituye el 95% del total de LH. Las CRS malignas o de Hodgkin han perdido la mayoría de marcadores de célula B y, por tanto, son negativas para CD20 y CD79a, así como para CD45 y para la cadena J, pero típicamente son positivas para CD30 y CD15.

A su vez, el LH clásico se subdivide en cuatro subtipos que comparten el mismo inmunofenotipo, pero con características diferenciales morfológicas: rico en linfocitos, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica. En la **tabla I** se resumen las características de los diferentes tipos histológicos y su correlación clínica.

Tabla I. Linfoma de Hodgkin. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Características clínico-patológicas					
Histología e inmunofenotipo (IF)	Frecuencia (%)	Presencia de células de Reed-Sternberg	Otras características	Edad	Localización
Predominio linfocítico nodular IF: CD20+/79a+/CD45+ CD30/CD15-/CD3-	19	No	Células PL* Predomina en varones Estadios I-II al diagnóstico	30-50	Adenopatías cervicales
Linfoma de Hodgkin clásico IF: CD30+/15+ CD45/CD3-	81				
Rico en linfocitos	10	Escasas	Abundantes linfocitos Predomina en varones	30-50	Adenopatías cervicales
Esclerosis nodular	54	Ocasionales	Celulas lacunares Bandas de colágena Virus de Epstein-Barr 40%	15-35	Masa mediastínica y adenopatías cervicales
Celularidad mixta	16	Frecuentes	Heterogeneidad celular Virus de Epstein-Barr 75%	35-45	Localizadas o generalizadas
Depleción linfocítica	1	Abundantes	Pocos linfocitos Fibrosis difusa	30-50	Adenopatías generalizadas

*Células PL: células de predominio linfocítico o en "palomitas de maíz", o célula LH.

Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular

Es una variedad poco frecuente (19 % del total de LH). La arquitectura ganglionar está borrada por un infiltrado nodular o con alguna área difusa, constituido fundamentalmente por linfocitos pequeños, histiocitos y ocasionales células PL. Los linfocitos pequeños acompañantes son linfocitos B y linfocitos T CD4+/CD57+. Esta característica es importante para el diagnóstico diferencial con los linfomas B de células grandes ricos en células T, que presentan un patrón más difuso, con ausencia de linfocitos B pequeños y presencia de linfocitos T CD8+ y células TIA1+ (**tabla II**). La enfermedad suele estar localizada en el momento del diagnóstico y tiene un curso clínico indolente

aunque con recaídas múltiples (que no empeoran el pronóstico) y capacidad de transformación a linfoma no Hodgkin (LNH) de células grandes a veces con un gran componente de linfocitos T, muy parecida a los linfomas B ricos en células T. Las formas localizadas se tratan con RT.

Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos

El infiltrado ganglionar está constituido por linfocitos maduros e histiocitos, con aisladas CRS y células de Hodgkin. Suele darse en varones con enfermedad localizada y está asociada a un buen pronóstico. Se reconocen dos subtipos: el nodular y el difuso. El diagnóstico diferencial con el LHPLN no siempre es fácil y se realiza por el inmunofenotipo (**tabla II**).

Tabla II. Inmunofenotipo diferencial en el linfoma de Hodgkin y otros linfomas

Marcadores de la célula tumoral	LH-PLN	LHC-RL	LCGB-RCT
CD30	-	+	-
CD15	-	+/-	-
CD45	+	-	+
CD20/CD79a	+	-/+	+
Cadena J	+/-	-	+/-
Antígeno de membrana epitelial	+/-	-	+/-
Virus de Epstein-Barr (linfoma mieloproliferativo de tipo 1)	-	+/-	-
Otros marcadores de celularidad acompañante	Linfocitos B pequeños y linfocitos T CD4+/57+ y CD4+/CD8+ y células TIA1+	Linfocitos B gM+D+ en los nódulos En el subtipo difuso linfocitos T	Linfocitos T CD8+

LCGB-RCT: linfoma de células grandes B rico en células T; LH-PLN: linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular; LHC-RL: linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.

Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular

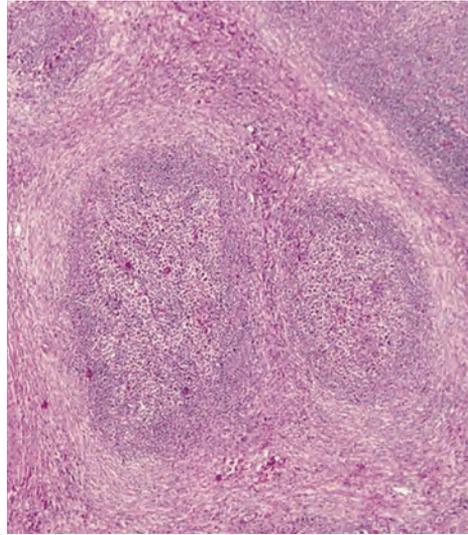
Se caracteriza por la existencia de amplias blandas de fibras colágenas, que surgen a partir de la cápsula ganglionar y delimitan nódulos de tejido linfomatoso (**fig. 3**). Las CRS son variables en número, pero tienden a ser multinucleadas y con más cantidad de citoplasma que otros subtipos. Con frecuencia, al fijarlas en formol, el citoplasma se retrae y deja un espacio claro alrededor (células lacunares). Son numerosos los eosinófilos, los histocitos y, en menor grado, los neutrófilos acompañantes. Esta variedad histológica es la más frecuente (54%), afecta más a jóvenes con alto nivel socioeconómico y suele presentarse con adenopatías mediastínicas, con frecuencia formando masas voluminosas. Hasta en el 40% de los casos se detecta el VEB. Tiene buen pronóstico.

Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta

Existe un gran polimorfismo histológico, con cantidad intermedia de linfocitos e histiocitos, frecuentes CRS binucleadas, así como un número variable de neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. No hay fibrosis. Supone en torno al 16% de los casos, es más frecuente en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo y predomina en varones con menos nivel socioeconómico. El 75% expresan proteínas VEB. Suele estar en estadios avanzados en el momento del diagnóstico, y cursa con frecuente afectación abdominal y esplénica.

Linfoma de Hodgkin clásico depleción linfocítica

En este tipo histológico predominan las células de Hodgkin y CRS sobre los



► **Figura 3.** Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular. Se aprecian nódulos rodeados de bandas de colágena.

linfocitos acompañantes, que son escasos. En ocasiones las CRS son muy pleomórficas y adoptan un patrón sarcomatoso o existe fibrosis difusa con pocas CRS. Esta variedad es muy rara (1%) y suele presentarse en estadios avanzados con participación retroperitoneal, de la médula ósea y con sintomatología general. Se suele asociar a infección por el VIH. Clásicamente, es la de peor pronóstico.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación clínica inicial más común del LH es el aumento progresivo e indoloro de los ganglios linfáticos superficiales (**fig. 4**). El área ganglionar más comúnmente afectada es la cervical-supraclavicular (60-80%) seguida de la axilar (10-20%) y la inguinal (5-10%). En algunos subtipos, como el LHPLN, la mayoría de los pacientes no tienen síntomas y pueden presentar su adenopatía durante largos periodos de tiempo con aumentos y reducciones de su tama-



► **Figura 4.** Linfoma de Hodgkin. Adenopatías en la región cervical derecha.



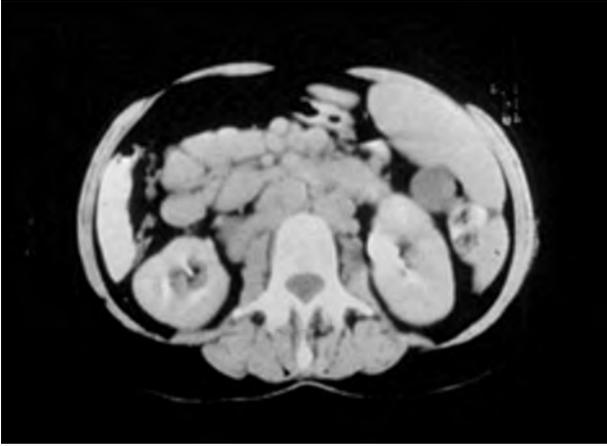
► **Figura 5.** Radiografía de tórax. Adenopatías mediastínicas (masa *bulky*) en un paciente con linfoma de Hodgkin esclerosis nodular.

ño. En otros casos, las adenomegalias se acompañan de síntomas generales, como fiebre, sudores nocturnos, pérdida importante de peso (los denominados "síntomas B") y, ocasionalmente, prurito generalizado. Como dato anecdótico, se ha señalado que en algunos pacientes las adenopatías duelen al ingerir alcohol.

Otra forma de presentación es el crecimiento de adenopatías mediastínicas, descubierto en una radiografía de tórax en un paciente asintomático o con tos seca no productiva. La imagen radiológi-

ca muestra un ensanchamiento bilateral en el mediastino medio y en el superior, que ha sido descrito como "mediastino en chimenea" (**fig. 5**), a veces asociado a derrame pleural. Aunque puede darse en cualquier edad, esta presentación es típica de las mujeres jóvenes con la variante histológica de esclerosis nodular. Conviene recordar que la afectación intratorácica está presente en el momento del diagnóstico en el 75% de los pacientes.

Otros sujetos consultan al médico por un cuadro de fiebre de origen descono-



► **Figura 6.** Tomografía computarizada abdominal. Adenopatías retroperitoneales y esplenomegalia.

cido; por lo general, presentan fiebre, sudores nocturnos o ambos, seguidos de malestar general y pérdida de peso cada vez mayores. No tienen ganglios palpables, pero las pruebas de imagen descubren adenopatías retroperitoneales o afectación de órganos abdominales (**fig. 6**). Estos casos suelen corresponder a las variedades con celularidad mixta o depleción linfocítica.

Las manifestaciones clínicas descritas son reflejo de la tendencia del LH en sus estadios iniciales a la localización en los ganglios axiales (cervicales, mediastínicos y paraaórticos). En ocasiones, las masas ganglionares crecen tanto que determinan problemas compresivos, como el síndrome de la vena cava superior, obstrucción abdominal, dolor lumbar bilateral, compresión de los uréteres con hidronefrosis o compresión de la médula espinal con parestesias y debilidad en las extremidades inferiores. Cuando esto ocurre es necesario iniciar tratamiento inmediatamente.

La fiebre suele ser remitente; en ocasiones se manifiesta en ciclos febriles de 1-2 semanas de duración, alternando con periodos afebriles (fiebre de Pel-Ebstein), que es muy sugerente de LH. Se acompaña casi siempre de sudación profusa

nocturna y pérdida de peso (síntomatología B), y suele implicar una mayor extensión de la enfermedad y, por tanto, peor pronóstico. Su génesis se ha relacionado con la liberación por parte de las CRS, de los linfocitos y del sistema mononuclear fagocítico de interleucina 1, de factor de necrosis tumoral y de otras citocinas.

En la exploración física se comprueba la existencia de una o varias adenopatías, relativamente duras, rodaderas, indoloras y asimétricas. Inicialmente se pueden palpar ganglios individualizados, pero más tarde se unen y forman aglomerados, y puede haber infiltración de los tejidos adyacentes (**fig. 4**). Puede palparse esplenomegalia en la mitad de los pacientes durante la enfermedad, y a veces es la única localización abdominal. Si el bazo está afectado, es probable que el hígado también esté infiltrado, y viceversa. Por el contrario, si el bazo no está infiltrado, es improbable la afectación hepática.

Contrariamente al resto de los linfomas, en el LH el comienzo extraganglionar es muy raro, pero a medida que la enfermedad progresa y se produce invasión vascular llegan a afectarse la médula ósea, la piel, el hueso, el hígado, los pulmones, la pleura y otros órganos. La infiltración ósea da lugar a lesiones do-

lorosas, que radiológicamente suelen ser osteoblásticas, siendo característica la vértebra de marfil. La infiltración del sistema nervioso central es excepcional.

DATOS DE LABORATORIO

En el LH es común una anemia normocítica y normocrómica en los estadios avanzados; el estudio del hierro muestra, en estos casos, una mala utilización del mismo, con sideremia baja, capacidad de fijación disminuida y ferritina elevada. También suele observarse leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia, linfopenia y trombocitosis. Con menos frecuencia, ya sea por infiltración medular, fibrosis o toxicidad del tratamiento, se observan pancitopenias prolongadas.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar aumentada, así como el fibrinógeno, las alfa globulinas, el cobre sérico y otros reactantes de fase aguda. Estos parámetros, en particular la VSG, aunque inespecíficos, pueden ser útiles para conocer la actividad tumoral. De igual modo, la afectación ósea puede dar lugar a hipercalcemia y a un aumento de la fosfatasa alcalina sérica, y la afectación hepática, a elevación de las transaminasas; no obstante, el aumento aislado de estas pruebas no es diagnóstico de infiltración, que solo se demuestra por histología. También puede estar aumentada la lactatodeshidrogenasa (LDH).

El LH cursa con una alteración progresiva de la inmunidad celular mediada por linfocitos T, que se manifiesta desde un principio por un trastorno en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada con anergia cutánea y, en estadios más avanzados, por linfopenia. Esto determina una mayor susceptibilidad a padecer infecciones diseminadas por virus y hongos, siendo frecuente el herpes zóster y también las reactivaciones tuberculosas. La inmunidad humoral suele estar pre-

servada, aunque tanto la extirpación del bazo como el tratamiento con RT y QT provocan trastornos en la producción de anticuerpos, con el consiguiente peligro de infección por gérmenes capsulados.

La infiltración medular es infrecuente, y se demuestra por la presencia de CRS o su variante mononuclear (célula de Hodgkin) en la biopsia ósea. No es extraño encontrar una intensa fibrosis medular y, cuando esta existe, es un dato sospechoso de infiltración, incluso en ausencia de las células malignas características.

DIAGNÓSTICO

Aunque el cuadro clínico puede sugerirlo, el diagnóstico requiere obligadamente la demostración histológica de las células de Hodgkin/CRS o de PL en el tejido tumoral.

Siempre que sea posible, se recomienda realizar la biopsia de un ganglio linfático, ya que el diagnóstico es más difícil si se biopsia un tejido extraganglionar. En este sentido, es importante biopsiar la adenopatía adecuada, siendo de elección las primitivamente afectadas y las de gran tamaño o localización central.

En el diagnóstico diferencial hay que considerar las múltiples causas de adenopatías (**tabla III**), particularmente las de origen infeccioso y otros tipos de linfomas. El diagnóstico definitivo siempre lo aporta la anatomía patológica. Cuando se dispone de técnicas de inmunohistoquímica, el diagnóstico es rápido, incluso en los casos más complejos (**tabla II**). Para evitar errores, el patólogo debe disponer de material suficiente, y se aconseja la extirpación completa de la adenopatía adecuada (que no siempre es la más accesible quirúrgicamente), evitando las áreas de drenaje de infecciones locales. No es adecuado para establecer el diagnóstico el material obtenido de una punción con aspiración con aguja fina

Tabla III. Causas de adenopatía

Infecciones

- Agudas (mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, citomegalovirus)
- Crónicas (tuberculosis, sífilis, micosis, sida)

Reacciones de hipersensibilidad y conectivopatías

- Sarcoidosis
- Enfermedad del suero
- Artritis reumatoide
- Lupus eritomatoso sistémico
- Seudolinfoma por hidantoínas (y otros fármacos)

Neoplasias linfoides primarias

- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma no Hodgkin (T anaplásico, B difuso rico en células T)
- Leucemias agudas y crónicas
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Enfermedad de Castleman

Enfermedades endocrinas

- Hipertiroidismo
- Insuficiencia suprarrenal

Metástasis de carcinomas: de cualquier origen

Histiocitosis

Enfermedad de depósito: Gaucher, Niemann-Pick, Fabry

(PAAF). La biopsia por punción con aguja gruesa puede ser suficiente si se obtiene material diagnóstico.

Una consideración práctica de utilidad es indicar la biopsia de cualquier ganglio mayor de 2 cm con sospecha de etiología infecciosa que no haya disminuido de tamaño en 1 mes tras la resolución del proceso agudo.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Una vez realizado el diagnóstico, debe procederse al estudio de extensión de la enfermedad. El concepto de que el LH se disemina inicialmente de una forma predecible y no aleatoria entre cadenas

ganglionares contiguas generó el sistema de estadificación de Ann Arbor, que tiene un propósito múltiple:

- Documentar la extensión de la enfermedad basada en su localización anatómica con respecto al diafragma.
- Determinar el plan de tratamiento de mayor efectividad curativa y menores efectos secundarios.
- Controlar la evolución de la enfermedad durante el tratamiento y al término del mismo.
- Establecer parámetros comunes para la evaluación de los resultados del tratamiento.

En la **tabla IV** se expone el sistema de estadificación de Ann Arbor modificado

Tabla IV. Estadios de Ann Arbor (modificación de Cotswold)

Estadio I

Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoide (incluye el bazo, el timo y el anillo de Waldeyer)

Estadio II

Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma

Estadio III

Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma

III-1: afectación de adenopatías abdominales altas (ganglios portales, celiacos, hilio esplénico)

III-2: afectación de adenopatías abdominales bajas (ganglios paraaórticos, iliacos, mesentéricos)

Estadio IV

Afectación diseminada de uno o más órganos o tejidos extraganglionares (médula ósea, hígado, pulmón, etc.)

Todos los estadios se subclasifican con la letra A o B, según la ausencia o presencia, respectivamente, de alguno de los siguientes síntomas generales:

- Fiebre inexplicada $> 38^{\circ}\text{C}$
- Sudores nocturnos
- Pérdida de peso $> 10\%$ en los 6 meses precedentes

La extensión localizada de un órgano o tejido a partir de un ganglio afectado contiguo no hace avanzar al estadio, sino que se añade el sufijo E

X: Si la enfermedad es voluminosa o *bulky*, considerando como tal las masas mediastínicas $\geq 1/3$ del diámetro torácico a nivel de T5-T6, y las masas adenopáticas ≥ 10 cm de diámetro

La estadificación puede ser clínica o patológica. En esta última la afectación de un órgano determinado debe indicarse mediante un subíndice (M: M0; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel)

en la posterior reunión de Cotswold. Se reconocen cuatro estadios, que aumentan en relación con el grado de extensión de la enfermedad. Los estadios se subclasifican con la letra B o A, según presenten o no fiebre, sudación profusa o pérdida de peso. Por su especial trascendencia, se deben especificar las grandes masas tumorales (masas voluminosas o *bulky*) y las infiltraciones extraganglionares. Se define como *estadio clínico* el que se basa en la biopsia inicial, en la historia clínica, en la exploración física,

en los estudios de laboratorio y en los exámenes radiológicos, mientras que se llama *estadio patológico* al que, además de los datos mencionados, incluye la información histopatológica obtenida por medio de la biopsia ósea y de cualquier otra muestra de tejido.

Este sistema de estadificación se emplea también para los LNH, aunque en ellos su relevancia pronóstica y terapéutica es menor.

Las pruebas consideradas necesarias para determinar el estadio se resumen en

Tabla V. Pruebas necesarias para la estadificación

- Biopsia ganglionar adecuada
- Historia clínica detallada, que registre la existencia de síntomas B
- Exploración física cuidadosa con especial atención a todas las regiones linfáticas, incluido el anillo de Waldeyer, y determinación del tamaño del bazo y del hígado
- Estudios de laboratorio: hemograma y velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática y renal, ácido úrico, lactatodeshidrogenasa, calcio, albúmina
- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax
- PET, PET-TC
- Biopsia ósea (en aquellos casos en que exista sospecha de infiltración medular en la PET-TC)
- Biopsia de afectaciones extranodales sospechosas (pulmón, hígado)
- Resonancia magnética, si hay afectación del sistema nervioso central

PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

la **tabla V**. Además de la biopsia ganglionar inicial, es fundamental realizar una historia clínica detallada que incluya la presencia de sintomatología B y una exploración de todos los territorios linfoides, incluyendo el anillo de Waldeyer. La analítica debe incluir un hemograma con VSG y la fórmula leucocitaria y bioquímica completa con función renal, hepática, albúmina y LDH.

La tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en el atrapamiento en las células neoplásicas de un metabolito fosforilado de la fluorodesoxiglucosa (FDG) marcado con un isótopo radiactivo. Esta técnica metabólica permite descubrir enfermedad en ganglios de tamaño aparentemente normal (que darían una TC falsamente negativa) o en masas residuales fibróticas sin células tumorales (TC falsamente positiva). Además, es muy sensible para la detección de afectación extraganglionar y esplénica. Con la excepción de los linfomas de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) y de los linfocíticos de células pequeñas, todos los linfomas, incluyendo los más frecuentes como el LH, el LNH folicular, el LNH B difuso de célula grande o el linfoma del manto, presentan captación

aumentada de FDG, con una sensibilidad y una especificidad cercanas al 95 %.

La combinación de TC y PET se considera actualmente la prueba de imagen óptima para la estadificación del LH y para evaluar la respuesta de la enfermedad tras el tratamiento (**fig. 7**). Dada su alta sensibilidad, y con objeto de minimizar los falsos positivos, se recomienda la utilización de la PET al menos 3 semanas después de la finalización de la QT, y de 8 a 12 semanas tras la RT. La introducción de la PET ha modificado los clásicos criterios de respuesta al tratamiento (*véase el apartado correspondiente*), y se investiga activamente su papel en el seguimiento de la enfermedad residual y como factor pronóstico predictivo de la recaída.

En el momento actual, puede obviarse la biopsia de médula ósea en aquellos pacientes que no presentan imágenes sugestivas de infiltración medular en la PET-TC. En los centros en los que aún no esté disponible esta prueba, la biopsia ósea es obligada, así como la realización de una TC de cuerpo entero.

Actualmente, la combinación de todas estas técnicas ha sustituido por completo a la laparotomía exploradora, técnica invasiva que requiere la hospitalización

del paciente y que no está exenta de una morbilidad significativa.

Además de las pruebas de estadificación, para un estudio completo en los pacientes con LH también se deben realizar serologías para el virus de la hepatitis B y C, el VIH y el VEB. En los pacientes jóvenes es recomendable la criopreservación de semen y de ovocitos, particularmente si van a recibir tratamiento con QT o terapia combinada.

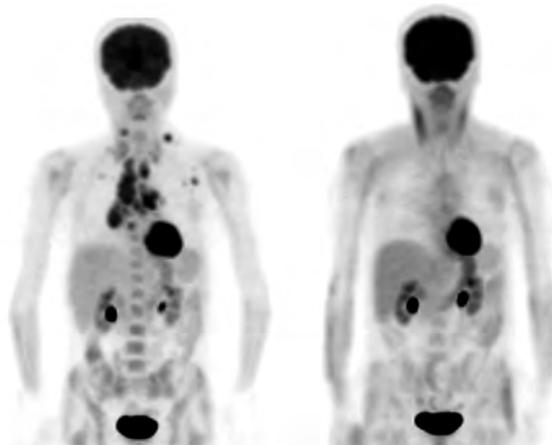
FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico del LH ha cambiado radicalmente en las últimas décadas, de modo que en la actualidad más del 75% de los pacientes pueden ser curados gracias a una mayor rapidez en el diagnóstico, a la gran eficacia de los nuevos esquemas de QT con o sin RT, al uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos y a los adelantos experimentados en las técnicas de imagen para detección de la enfermedad residual y en las medidas de soporte.

La identificación de un conjunto de factores pronósticos ha permitido ajustar la intensidad del tratamiento a la agresividad de la enfermedad, minimizando los efectos secundarios a largo plazo, particularmente el desarrollo de neoplasias secundarias, que ocasionan

una mortalidad relevante. Como se ha comentado previamente, está en alza el valor de la PET-TC como marcador pronóstico en esta enfermedad.

En la **tabla VI** se resumen los factores pronósticos más importantes según la extensión de la enfermedad, en función de los cuales se diseña la estrategia terapéutica. En los estadios iniciales el pronóstico es peor si existe una masa mediastínica voluminosa (*bulky*), muchos grupos ganglionares afectados, afectación extraganglionar, VSG elevada o síntomas B. En estadios avanzados, además de la extensión de la enfermedad, influyen la tasa de albúmina, hemoglobina, leucocitosis y linfopenia. En general, muchos de estos factores pronósticos reflejan de manera indirecta la masa tumoral, y sus implicaciones biológicas son claras: cuanto mayor sea la población tumoral, más probabilidad hay de que se desarrollen subclones resistentes al tratamiento. La edad también es un factor pronóstico a tener en cuenta, ya que en los pacientes ancianos las comorbilidades y el deterioro orgánico hacen que la tolerancia al tratamiento sea peor, y compromete la adhesión y la intensidad del mismo; por otra parte, en estos pacientes la enfermedad suele ser más invasiva y presentarse en estadios más avanzados.



► **Figura 7.** PET-TC con captaciones patológicas laterocervicales, supraclaviculares, axilar izquierda y mediastínicas en un paciente con LH esclerosis nodular. La captación del cerebro, corazón, hígado y vías urinarias es normal. Imagen derecha en remisión completa tras el tratamiento.

Tabla VI. Factores pronósticos desfavorables en el linfoma de Hodgkin

En estadios iniciales (I-II): puntuación pronóstica del EORTC y del GHSG:

EORTC

- Masa mediastínica voluminosa (*bulky*)
- Edad ≥ 50 años
- VSG elevada:
 - ≥ 50 sin síntomas B
 - ≥ 30 con síntomas B
- ≥ 4 regiones ganglionares afectas

GHSC

- Masa mediastínica voluminosa
- Afectación extranodal
- VSG elevada:
 - ≥ 50 sin síntomas B
 - ≥ 30 con síntomas B
- ≥ 3 regiones ganglionares afectas

Pronóstico desfavorable si existe alguno de estos factores

En enfermedad avanzada (III-IV): International Prognostic System (IPS)

- Sexo masculino
- Edad ≥ 45 años
- Estadio IV (Ann Arbor)
- Albúmina < 4 g/dl
- Hemoglobina $< 10,5$ g/dl
- Leucocitosis $\geq 15 \times 10^9/l$
- Linfopenia $< 0,6 \times 10^9/l$ o $< 8\%$ del recuento leucocitario

1 punto por cada factor. El pronóstico empeora con cada punto. La supervivencia a 5 años con > 3 puntos es del 59%.

EORT: European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHSG: German Hodgkin Study Group; VSG: velocidad de sedimentación globular.

El valor pronóstico de la histología, ha perdido peso con los tratamientos modernos. De igual modo, el LH que surge en el transcurso de otras enfermedades (inmunodeficiencia, sida) tiene actualmente un pronóstico similar al convencional.

Como resulta lógico, el factor pronóstico más relevante es la respuesta al tratamiento, aunque es un factor dinámico del que no disponemos en el momento del diagnóstico. En este sentido, la respuesta precoz medida por PET-TC está cambiando nuestros estándares de manejo de la enfermedad. Estudios recientes sugieren que los pacientes con LH avanzado que tienen una PET negativa tras dos ciclos de QT, tienen un pronóstico significativamente mejor que aquellos en los que la PET es positiva (fig. 7).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas de las que disponemos en el LH son tres: QT con varios agentes citostáticos, RT y la combinación de ambas (tratamiento combinado). Con estas modalidades de tratamiento se obtienen éxitos a largo plazo en más del 80% de los pacientes. En esencia, el objetivo del tratamiento del LH debe ser alcanzar el mayor porcentaje de curaciones con la menor toxicidad posible; es por ello que el tratamiento óptimo no está absolutamente definido y se encuentra sujeto a evolución.

La elección del tratamiento debe ser individualizada y ajustarse al riesgo de cada paciente, determinado por los factores pronósticos expuestos en el apartado anterior. Además, hay que considerar

la edad y los efectos secundarios a corto y a largo plazo, de forma especial la infertilidad y el mayor riesgo de segundas neoplasias asociado al tratamiento combinado, así como a determinadas combinaciones de QT. Este es el motivo por el que algunos esquemas clásicos de QT, como el MOPP (con metotrexato, mostaza nitrogenada, procarbina y prednisona), se han dejado de utilizar, y por lo que en RT se han disminuido notablemente las dosis y volumen de los campos de aplicación.

La estrategia actual del tratamiento de primera línea en el LH es la siguiente (**tabla VII**):

- *Estadios localizados (I, IIA), sin factores de mal pronóstico*: dos ciclos de QT seguidos de RT sobre la región ganglionar afecta en el momento del diagnóstico.
- *Estadios localizados (I, IIA), con algún factor de mal pronóstico*: cuatro ciclos de QT y RT sobre la región afecta.
- *Estadios avanzados (IIB, III, IV)*: seis ciclos de QT con o sin RT sobre la región afecta.

En los estadios avanzados con masa voluminosa inicial (*bulky*) se suele asociar RT en dicha zona, pero la utilidad de esta medida es actualmente discutida. La

terapia combinada es probablemente la de mayor capacidad tumoricida, pero ya se han comentado sus inconvenientes, y se investiga la posibilidad de eliminar la RT adicional en los pacientes con una PET negativa tras la QT, sobre todo en aquellos pacientes que se hallan en estadios iniciales.

La RT debe ser realizada por profesionales expertos, con técnicas y equipos de RT modernos. Las dosis oscilan entre 20 y 40 Gy. Habitualmente se administran entre 20 y 30 Gy a razón de 2 Gy/día durante 3 semanas.

En la **tabla VIII** se exponen las combinaciones de QT más utilizadas en el tratamiento de primera línea del LH. El esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) es el más utilizado por su eficacia y su bajo perfil de toxicidad. Con dicho esquema se consiguen tasas de remisión completa en torno al 80%; la supervivencia libre de progresión es del 76%, y la supervivencia global del 92% a los 5 años. Es el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad avanzada. Otras combinaciones más intensivas como el Stanford V (adriamicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona) o el BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, procarbina y prednisona) obtienen resultados similares pero con

Tabla VII. Tratamiento de primera línea en el linfoma de Hodgkin

Estadio + factores de riesgo*	Tratamiento
Estadios localizados I-II sin factores de mal pronóstico	ABVD (× 2 ciclos) + RT sobre el campo afectado (20 Gy)
Estadios localizados I-II con factores de mal pronóstico	ABVD (× 4 ciclos) + RT sobre el campo afectado (30 Gy)
Estadios avanzados (IIB, III, IV)	ABVD (× 6 ciclos) +/- RT sobre el campo afectado (30 Gy)

*Factores de riesgo del German Hodgkin Study Group (GHSg).

ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina; RT: radioterapia.

Tabla VIII. Esquemas de quimioterapia de primera línea en el linfoma de Hodgkin

Régimen	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Comentarios
ABVD				
Adriamicina	25	i.v.	1 y 15	Cada 28 días
Bleomicina	10	i.v.	1 y 15	
Vinblastina	6	i.v.	1 y 15	
Dacarbacina	375	i.v.	1 y 15	
ChIVPP				
Clorambucilo	6 (< 10)	v.o.	1 y 14	Cada 28 días
Vinblastina	6	i.v.	1 y 8	
Procarbicina	100 (< 150)	v.o.	1 y 14	
Prednisona	40	v.o.	1 y 14	
Stanford V				
Adriamicina	25	i.v.	1 y 15	Cada 28 días × 3 ciclos + 36 Gy RT en lesiones iniciales > 5 cm
Vinblastina	6	i.v.	1 y 15	
Mecloretamina	6	i.v.	1	
Etopósido	60	i.v.	15	
Etopósido	120	v.o.	16	
Vincristina	1,4 (< 2)	i.v.	8 y 22	
Bleomicina	5 U	i.v.	8 y 22	
Prednisona	40	i.v.	días alternos	
BEACOPP (escalado)				
Bleomicina	10	i.v.	8	Cada 21 días × 8 ciclos + 30 Gy RT en lesiones iniciales > 5 cm y 40 Gy en residuales
Etopósido	100 (200)	i.v.	1-3	
Adriamicina	25 (35)	i.v.	1	
Ciclofosfamida	650 (1.250)	i.v.	1	
Vincristina	1,4 (máximo 2 mg)	i.v.	8	
Procarbicina	100	v.o.	1-7	
Prednisona	40	v.o.	1-14	

i.v.: vía intravenosa; RT: radioterapia de campo afecto; QT: quimioterapia; v.o.: vía oral.

más toxicidad. Con ocho ciclos de BEACOPP escalado, un esquema aún más intensivo, o cuatro ciclos del mismo en dosis estándar y otros cuatro escalados, se obtienen tasas de remisión completa, supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los 5 años del 92%, 86% y 91%, respectivamente. Estos resultados son aún mejores que con el esquema ABVD, pero la toxicidad es elevada y el porcentaje de neoplasias secundarias al-

canza el 5%. Con todo, estos tratamientos pueden considerarse en casos seleccionados, como en pacientes jóvenes con muchos factores de riesgo (Tabla VI). En este sentido y en el momento actual, el German Hodgkin Study Group (GHSg) tiene ya como tratamiento estándar la utilización de seis ciclos de BEACOPP escalado, y omite el tratamiento con RT en aquellos pacientes que no presentan enfermedad visible por TC o por PET. Igualmente, y

con el objetivo de adaptar el tratamiento al riesgo que presenta el paciente que debuta en estadios avanzados, se está investigando la posibilidad de modular la intensidad de la QT total a administrar en función de la respuesta rápida al tratamiento medida por la PET tras dos ciclos.

En el LHPLN se emplea la misma estrategia de tratamiento que en el LH clásico con algunas variaciones. Así, en los estadios localizados IA sin factores de mal pronóstico se utiliza la RT sola. En el resto de los estadios se usa la QT tipo ABVD igual que en el LH clásico. La expresión del antígeno CD20 por parte de las células tumorales la hace muy atractiva para la utilización del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab; sin embargo, su uso para esta patología no se encuentra autorizado en nuestro país.

Tratamiento de la recaída y resistencias

Pese a los logros del tratamiento descrito, entre el 5% y 10% de los pacientes no alcanzan la remisión completa (resistentes primarios) y otro 20-30% del total recaen tras haberla obtenido. El pronóstico de estos sujetos es, en general, desfavorable, y sus posibilidades de curación con la QT de rescate convencional están en torno al 20%.

Mención aparte de este grupo son los escasos pacientes que recaen con estadio muy limitado, cuyo tratamiento inicial fue solo con RT; estos pacientes obtienen excelentes resultados con QT de primera línea.

Los pacientes con resistencia primaria son los de peor pronóstico. En ellos se emplea QT de rescate con esquemas que tengan fármacos sin resistencia cruzada, y si se obtiene respuesta, esta se consolida con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Si es posible, es importante verificar el diagnósti-

co realizando una nueva biopsia antes de iniciar el tratamiento de segunda línea.

En los pacientes que recaen tras recibir QT, el primer paso es la confirmación histológica de la recaída y repetir el estudio de extensión. Existen una serie de factores pronósticos que tienen impacto en la evolución del paciente después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (**tabla IX**). Entre ellos, cabe mencionar la duración de la primera remisión completa, que si es inferior al año confiere mal pronóstico. La persistencia de una PET positiva tras la QT de rescate también es de mal pronóstico.

El tratamiento con QT de rescate con combinaciones como los esquemas DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino), ESHAP (etopósido, esteroides, citarabina y cisplatino) o IGEV-P (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina y prednisona) puede conseguir respuestas en el 60-80% de los pacientes con remisiones completas en un 30-50%, pero las recaídas posteriores son continuas, y menos del 25% de los pacientes están libres de enfermedad a los 10 años. Por tal motivo, una vez alcanzada la máxima citorreducción, tras dos a cuatro ciclos de QT de segunda línea, está indicado el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Con esta estrategia secuencial se consigue una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 50-60%.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos utilizando un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida ha constituido en los últimos años el tratamiento "estándar" de aquellos pacientes jóvenes con enfermedad en recaída después de un trasplante autólogo, que disponían de un donante adecuado y cuya enfermedad volvía a ser quimiosensible al esquema de quimioterapia administrado.

En el momento actual, disponemos de "nuevos fármacos" como anticuerpos monoclonales y moléculas inmunomoduladas

Tabla IX. Factores pronósticos adversos en la recaída

- Duración de la primera remisión completa < 12 meses
- Estadios avanzados (III-IV)
- Síntomas B
- Afectación extranodal
- Quimiorresistencia al tratamiento de rescate
- PET-TC positiva tras la quimioterapia de rescate

PET-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computerizada.

ras, poco tóxicos y muy eficaces, que pueden servir de "puente" para alcanzar una buena respuesta antes del trasplante (véase capítulo 23). La brentuximab vedotina es un anticuerpo monoclonal anti-CD30 que ofrece una tasa de remisiones completas del 34% (tasa de respuestas globales del 75%) administrado como fármaco único en pacientes con LH en recaída/progresión después de un trasplante autólogo. El nivolumab, un inhibidor de la vía PD-1/PD-L1, ha sido recientemente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de los pacientes con LH que recaen/progresan después de un trasplante autólogo y fracasan con el tratamiento con brentuximab vedotina. El papel del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, así como la potencial combinación del trasplante con los nuevos fármacos, está en investigación y constituye uno de los aspectos más discutidos en el momento actual. En cualquier caso, el trasplante no tiene indicación en los pacientes que no exhiben algún grado de respuesta a la QT de rescate.

La RT es de mucha utilidad en el tratamiento paliativo de las masas ganglionares que produzcan fenómenos compresivos u obstructivos.

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CONTROL A LARGO PLAZO

Tal y como se ha comentado, la PET-TC es la técnica de imagen de elección

en el momento actual para realizar el estudio de extensión al diagnóstico. Está indicada al final del tratamiento de primera línea, y la valoración de la respuesta al tratamiento ha sido modificada recientemente en función de la valoración de la PET-TC (**tabla X**).

Los criterios de respuesta se resumen en los siguientes términos:

- **Remisión completa:** desaparición de toda evidencia de enfermedad.
- **Remisión parcial:** disminución del 50% o más de la enfermedad medible, sin aparición de focos nuevos de infiltración.
- **Fracaso:** pacientes que no alcanzan al menos la remisión parcial o que progresan.

La realización de una PET-TC intermedia (tras dos ciclos de tratamiento, dentro del tratamiento de primera línea) no es obligatoria desde el punto de vista asistencial, y su utilización se encuentra aún dentro del contexto de los ensayos clínicos, pero en el momento actual ya existen datos publicados de estudios prospectivos que indican la posibilidad de valorar cambios de tratamiento en función del resultado de la misma.

En los pacientes que recaen, se deben volver a repetir todas las pruebas realizadas al diagnóstico para llevar a cabo el estudio de extensión. En concreto, la PET-TC debe repetirse al finalizar el tratamiento

Tabla X. Criterios de respuesta al tratamiento (grupo de trabajo internacional)

Definición de respuesta	Adenopatías	Bazo, hígado	Médula ósea
Remisión completa (RC): desaparición de toda evidencia de enfermedad	En linfomas PET positivos antes del tratamiento la PET debe ser negativa, aunque existan masas residuales en la TC	No palpables Desaparición de nódulos previos	Desaparición de infiltrados previos Si la morfología es poco clara, la inmunohistoquímica debe ser negativa
Remisión parcial (RP): disminución de la enfermedad medible y no aparición de nuevos focos	≥ 50% de disminución en SPD* de las seis masas de mayor tamaño. No aumento en el tamaño de otros nódulos. En los linfomas con PET positivas antes del tratamiento uno o más nódulos siguen siendo positivos	≥ 50% de disminución en SPD de los nódulos (si hay solo uno, disminución en el diámetro mayor) No aumento de tamaño del hígado o del bazo	Irrelevante si era positivo antes del tratamiento Se debe especificar el tipo celular
Enfermedad estable (EE): fallo en alcanzar RC/RP o progresión	Si PET positiva antes del tratamiento: la PET continúa siendo positiva en los sitios previos de enfermedad, pero sin aparición de sitios nuevos de enfermedad ni en PET ni en TC		
Recaída o progresión (Prog): cualquier lesión nueva o aumento ≥ 50% sobre el nadir en sitios previamente afectados	Aparición de lesión(es) nuevas de > 1,5 cm, aumento ≥ 50% del SPD de más de un nódulo o aumento ≥ 50% en el diámetro mayor de un nódulo previo > 1 cm de diámetro menor. Las lesiones deben ser PET positivas si el linfoma era positivo en PET antes del tratamiento	≥ 50 de aumento sobre el nadir en el SPD de cualquier lesión previa	Infiltración nueva o recurrente

SPD: suma de los productos de los diámetros mayores.

de rescate y antes del trasplante autólogo. Como hemos comentado, la presencia de captaciones patológicas por PET-TC antes del trasplante autólogo empeora la supervivencia a largo plazo del paciente.

Finalmente, y en aquellos pacientes que consiguen una remisión completa con el tratamiento propuesto, no están

indicadas ni las TC ni tampoco las PET-TC de seguimiento.

Una vez finalizado el tratamiento, se precisa un seguimiento periódico a largo plazo, ya que, si bien la mayoría de los fallos se producen en los primeros 3 años, existe un 5-10% de recidivas tardías. Igualmente importante es monitorizar las

complicaciones tardías del tratamiento, que ocasionan una tasa de mortalidad similar a la que produce el linfoma.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Entre los efectos secundarios precoces que cabe esperar tras la QT y la RT están los siguientes: náuseas, vómitos, mucositis, alopecia e insuficiencia de la médula ósea. En general, suelen desaparecer tras retirar el tratamiento, aunque a veces obligan a modificar las dosis del mismo. Conviene vigilar, tanto a corto como a largo plazo, la aparición de neumonitis secundaria a la bleomicina y las cardiomiopatías en relación con el uso de adriamicina, que son más frecuentes si existen problemas pulmonares o cardiológicos previos. Por este motivo, es recomendable realizar pruebas de función pulmonar y ecocardiografía antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente de forma periódica y/o si aparece clínica cardiopulmonar.

Entre las complicaciones a largo plazo (**tabla XI**), es especialmente relevante la

alta incidencia de segundas neoplasias, habiéndose descrito hasta un 5-15% de síndromes mielodisplásicos, así como leucemias agudas mieloblásticas y tumores sólidos a los 10 años. El riesgo parece estar más relacionado con la modalidad de tratamiento combinado y con el empleo de citostáticos como la mostaza nitrogenada.

Otra complicación importante es la esterilidad, que afecta de forma irreversible a la mayoría de los varones y casi a la mitad de las mujeres tratadas con el clásico esquema MOPP, y cuando se usan otros agentes alquilantes (procarbacin, ciclofosfamida). Los nuevos esquemas de QT reducen de manera significativa, pero no eliminan, esta complicación, por lo que se recomiendan técnicas para preservar la fertilidad. El uso de la RT, particularmente si es de alta dosis y campos amplios, conlleva también la aparición tardía de pericarditis, neumonitis o cáncer de mama, si el campo irradiado incluye áreas torácicas extensas, o hipotiroidismo, si la irradiación es cervical. La adición de las antraciclinas a la RT aumenta el riesgo cardiaco.

Tabla XI. Efectos secundarios tardíos del tratamiento del linfoma de Hodgkin

Por la radioterapia

- Hipotiroidismo
- Neumonitis
- Pericarditis, coronariopatías
- Mielitis transversa
- Signo de Lhermitte
- Radiodermatitis
- Neoplasias secundarias (cáncer de mama, pulmón, tiroides)

Por la quimioterapia

- Neumonitis (bleomicina)
- Esterilidad (agentes alquilantes)
- Cardiotoxicidad (antraciclinas)
- Endocrinopatías
- Neoplasias secundarias (síndromes mielodisplásicos, leucemia, linfoma)

LINFOMAS NO HODGKIN

R. Arranz Sáez, M. Á. Canales Albendea

Introducción. Etiología. Patogenia. Clasificación. Clínica. Datos de laboratorio. Diagnóstico. Estudio de extensión. Pronóstico. Entidades específicas de linfomas no Hodgkin. Tratamiento. Tratamiento de las resistencias y recidivas. Tratamientos experimentales

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo muy amplio y heterogéneo de neoplasias del sistema linfático ganglionar y extraganglionar consistentes en proliferaciones clonales de linfocitos. Anteriormente se distinguían tantos subtipos de linfomas como subtipos de células linfoides existentes a lo largo de su diferenciación normal, desde el linfocito precursor de la médula ósea hasta la célula plasmática en los linfomas B, y los linfocitos T4 y T8 y las células *natural killer* (NK) en los linfomas T/NK. Sin embargo, la realidad es más compleja, y actualmente se identifican, gracias a las técnicas genómicas, subtipos de linfomas entre entidades morfológica y fenotípicamente aparentemente iguales que tienen comportamientos biológicos y pronósticos diferentes. Adicionalmente, el concepto actual de neoplasia incluye no solo el acúmulo de las células tumorales sino también su relación con el microambiente no tumoral y la respuesta del sistema inmune del paciente. Su interrelación determina el desarrollo, la evolución y el pronóstico de los linfomas. El conoci-

to integrado de estos componentes y su significado clínico permitirá en un futuro realizar tratamientos más personalizados.

Actualmente se han identificado más de 60 LNH, que hay que valorar como entidades dinámicas a medida que se profundiza en su biología. A diferencia de los linfomas de Hodgkin, los LNH tienen un patrón de diseminación errático y con una evolución muy variable, desde entidades muy proliferativas, biológicamente agresivas y rápidamente letales, hasta los denominados *linfomas indolentes*, compatibles con una supervivencia larga y buena calidad de vida incluso en ausencia de tratamiento específico.

Los LNH suponen el 7% de todas las neoplasias, y en Occidente son mayoritariamente de inmunofenotipo B (85% de los casos). La incidencia, que se incrementó progresivamente desde finales del siglo xx y principios del xxi, parece haberse estabilizado. La incidencia en España es de 13,1 casos por cada 100.000 habitantes/año, oscilando según el área geográfica y la raza. En general, predominan en los varones, entre la sexta y séptima décadas de la vida.

ETIOLOGÍA

Es desconocida en la mayoría de los casos, aunque se han identificado diversos agentes infecciosos, mayoritariamente virus, con un importante papel etiopatogénico en determinados subtipos. Así, el ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus de Epstein-Barr (VEB) está integrado en el genoma de las células tumorales del linfoma de Burkitt endémico y en varios linfomas T/NK de células maduras. Se detecta también en las células tumorales de los linfomas que se desarrollan en situaciones de inmunodeficiencias congénitas, como, por ejemplo, la ataxia-telangiectasia o la inmunodeficiencia grave combinada, o adquiridas, como el postrasplante de órganos sólidos, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trastornos autoin-

munes y los nuevos tratamientos inmunosupresores (**tabla I**).

La infección por el retrovirus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) está relacionada con el linfoma-leucemia T del adulto (linfoma endémico del sur de Japón) y con algunas de las entidades T/NK cutáneas. El virus del herpes humano 8 (VHH-8) está asociado al denominado linfoma de cavidades, y el virus de la hepatitis C (VHC), a los linfomas linfoplasmacítico y de la zona marginal. Algunas bacterias también están estrechamente implicadas, tales como *Helicobacter pylori* en el linfoma asociado a mucosas gástrico, *Chlamydia psittaci* en el linfoma asociado a mucosas de la conjuntiva, o *Borrelia burgdorferi* en algunos linfomas cutáneos. Entre los protozoos, *Plasmodium* está muy relacionado con el linfoma de Burkitt endémico, probablemente por in-

Tabla I. Estados de inmunodeficiencia que predisponen al desarrollo de linfomas no Hodgkin

Inmunodeficiencias congénitas

- Ataxia-telangiectasia
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan)

Inmunodeficiencias adquiridas

- Trasplante de órganos
- Sida
- Fármacos: azatioprina, alquilantes, metotrexato, ciclosporina, análogos de purinas (fludarabina, cladribina), globulina antitumoral, anticuerpos monoclonales

Enfermedades autoinmunes

- Síndrome de Sjögren
- Tiroiditis de Hashimoto
- Esprúe no tropical
- Artritis reumatoide

Otras

- Radioterapia
- Hidantoínas
- Herbicidas

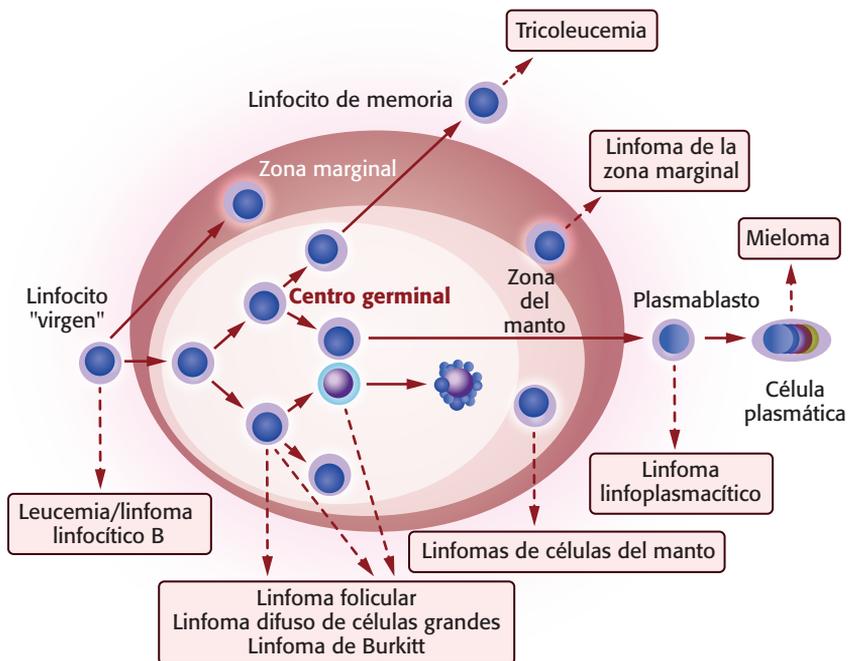
ducir un estado de inmunosupresión que favorece la infección y replicación del VEB.

PATOGENIA

Los linfocitos B y T, tras su maduración en la médula ósea y el timo, respectivamente, se convierten en linfocitos inmunocompetentes, y se distribuyen en los órganos linfoides secundarios secundarios (véase apartado de *linfopoyesis en el capítulo 16*). En ellos, se ponen en contacto con los antígenos y, tras el estímulo, proliferan y se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos y en linfocitos T efectores y de memoria. En la **figura 1** se muestra el esquema de un folículo linfoide y del área perifolicular, la secuencia de la ontogenia linfoide B y la ubicación de algunos de los linfomas B que se reconocen en la actualidad.

El estudio mediante citometría de flujo de las características inmunofenotípicas de las células tumorales en los distintos linfomas evidenció que eran similares a las que se observan en los linfocitos normales a lo largo de su ontogenia. Se postuló entonces que la mayoría de los linfomas representaban la contrapartida clonal de los linfocitos normales en sus diferentes estadios evolutivos. En la actualidad, gracias al avance de las técnicas de patología molecular, sabemos que la realidad es más compleja, pues entidades con inmunofenotipos muy similares pueden ser biológicamente diferentes y, por tanto, requieren tratamientos distintos.

La patogénesis de los linfomas depende del efecto de las alteraciones genéticas específicas del clon tumoral y de su interacción con el microambiente no tumoral. Actualmente, se reconocen los siguientes mecanismos de linfomagénesis:



► **Figura 1.** Secuencia de evolución de los linfocitos B y subtipos de linfomas según la célula de origen.

- La acumulación de alteraciones genéticas en el genoma celular.
- La infección por un virus oncogénico (VEB, VHH-8, HTLV-1 y 2, VIH, VHC).
- La activación de protooncogenes por traslocaciones o amplificaciones.
- La inactivación por mutación/delección de genes supresores de tumor.
- La estimulación y selección de un clon por un antígeno.
- La inmunodeficiencia del huésped.

Aisladamente y a menudo coincidentes, estos mecanismos inducen una expansión celular descontrolada por la pérdida de la regulación del ciclo celular, de la diferenciación y maduración y de la supervivencia de la célula.

En las células normales la proliferación es el resultado del equilibrio entre la acción de los protooncogenes (activadores de la función de genes implicados en la proliferación-supervivencia/apoptosis celular) y la de los genes supresores de tumor. En las células neoplásicas el protooncogén adquiere una nueva función (pasa a denominarse *oncogén*) y/o se pierde la actividad de los genes supresores de tumor. El estudio citogenético mediante técnicas de bandas de alta resolución e hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridation*) detecta múltiples anomalías cromosómicas en un alto porcentaje de los linfomas. Algunas de estas alteraciones son muy específicas y se corresponden con una histología, un inmunofenotipo y un comportamiento clínico y biológico determinados; otras están asociadas pero no son específicas, y son detectadas en entidades distintas.

En la **tabla II** se resumen las alteraciones genéticas específicas observadas en diferentes linfomas (véase capítulo 32). Son muy frecuentes las traslocaciones, entre las que destacan: la t(8;14)(q24;q32), que se identifica en la mayoría de los linfomas de Burkitt endémicos;

la t(14;18)(q32;q21), típica de los linfomas foliculares, y la t(11;14)(q13;q32), característica del linfoma de células del manto. En ellas las regiones de ADN implicadas incluyen los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (Ig), situados en el cromosoma 14q32, y los oncogenes *c-MYC* (en el cromosoma 8), *BCL-2* (en el cromosoma 18) o *BCL-1* (en el cromosoma 11), respectivamente. Con la nueva ubicación de los oncogenes pueden generarse proteínas de fusión o, más frecuentemente en los linfomas, la sobreactivación de genes normales. Así, en el caso del *c-MYC* o del *BCL-1*, se induciría un incremento de la proliferación; con la sobreactivación del *BCL-2* se induciría una disminución de la apoptosis, y en las deleciones/mutaciones de 17p (*p53*) desaparecería la actividad de este importante gen "supresor" de tumor.

Actualmente se considera la transformación neoplásica como un proceso dinámico, con múltiples episodios secuenciales que llevan a la aparición de clones con una división y maduración alteradas e independientes de los mecanismos reguladores de la supervivencia celular. Por ejemplo, la infección por el VEB provocaría inicialmente la expansión de linfocitos B de carácter policlonal y posteriormente su proliferación descontrolada, ante la ausencia de un funcionamiento normal de los mecanismos de inmunovigilancia. Con el tiempo, se producirían traslocaciones que implicarían al cromosoma 8 induciéndose la activación del *c-MYC* y la proliferación clonal linfoide.

CLASIFICACIÓN

Disponer de una clasificación para los LNH es de gran trascendencia de cara a homogeneizar los criterios diagnósticos para la identificación de los diferentes tipos de linfomas, establecer un pronóstico y planificar el tratamiento.

Tabla II. Alteraciones genéticas detectadas en los linfomas no Hodgkin

Tipo de LNH	Citogenética/ biología molecular	Oncogén	Función
Burkitt/LLA-B	t(8;14) t(2;8) t(8;22)	<i>c-MYC-IgH</i> <i>c-MYC-Ig</i> kappa <i>cMYC-Ig</i> lambda	Factor de transcripción: genera señal de proliferación
Folicular	t(14;18)	<i>BCL2-IgH</i>	Proteína antiapoptótica
De células del manto	t(11;14) Deleción/mutación Deleción/mutación	<i>BCL1-IgH</i> <i>p53</i> <i>ATM</i>	Proteína reguladora del ciclo celular (cliclina D1) Disfunción del gen supresor tumoral Proteincinasa reparadora del ADN dañado (activa <i>p53</i>)
Linfocítico de célula pequeña/LLC	ZAP70 Deleción 13q14 Trisomía 12 Deleción 11q22-23	Tirosincinasa Micro-ARN <i>ATM</i>	Se induce proliferación Proteincinasa reparadora del ADN dañado (activa <i>p53</i>)
Difuso de célula grande B	Traslocación/ mutación 3q27	<i>BCL-6</i>	Factor de transcripción: genera señal de proliferación y alteraciones de la maduración
Anaplásico ganglionar	t(2;5)	<i>ALK-NPM</i>	Proteína de fusión oncogénica
MALT	t(11;18) t(14;18)	<i>API2-MALT1</i> <i>IgH-MALT-1</i>	Proteína activadora de la transcripción Disregulación de la transcripción

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; Ig: inmunoglobulina; LNH: linfoma no Hodgkin; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas.

Desde la década de los cuarenta, y de forma periódica, han surgido nuevas clasificaciones que, incorporando las nuevas técnicas disponibles, han ido comunicando de forma progresiva la diversidad y complejidad histológica de los LNH.

En la **tabla III** se resumen las clasificaciones que se han utilizado a lo largo de estos años y los criterios para generarlas.

El desarrollo de las nuevas técnicas de inmunohistoquímica, inmunofenotipo,

genética molecular y su integración con la evidencia clínica, propició el desarrollo de las últimas clasificaciones. En 1994 se generó, desde el acuerdo entre patólogos expertos, la clasificación REAL (*Revised European-American of Lymphoid Neoplasms Classification*) y en 1997, auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se elaboró una nueva clasificación que, sobre la base de la REAL, buscó el consenso de hematólogos y on-

Tabla III. Clasificaciones de los linfomas no Hodgkin. Evolución histórica

Clasificación	Año	Criterios
Gall y Mallory	1942	Morfología
Rappaport	1956	Morfología y patrón de crecimiento nodular <i>versus</i> difuso
Lukes-Collins	1974	Inmunología
Kiel	1974	Inmunología y pronóstico
Working Formulation	1982	Morfología y pronóstico
REAL	1994	Morfología, inmunología y genética
OMS	1997	Morfología, inmunología, genética y perfil clínico

OMS: Organización Mundial de la Salud; REAL: *Revised European-American of Lymphoid Neoplasms Classification*.

cólogos clínicos. Esta clasificación alcanzó gran difusión y su uso es generalizado. Fue modificada en 2008 y recientemente actualizada (clasificación OMS 2016).

En las nuevas clasificaciones se ha abandonado la identificación de los distintos linfomas basada fundamentalmente en sutiles diferencias morfológicas y fenotípicas, y se ha apostado por la identificación de distintas entidades en función de sus características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y moleculares, asociadas a un comportamiento clínico-biológico determinado. Asimismo, se ha intentado asignar a cada entidad una “célula de origen” en el estado de diferenciación detectado en el tumor y ha quedado omitida la clasificación según pronóstico.

En las **tablas IV y V** se resumen las características morfológicas e inmunofenotípicas de algunas de las entidades B y T reconocidas, y en la **tabla VI**, la clasificación OMS 2016, actualmente vigente.

En las **figuras 2 y 3** se muestran ejemplos de histologías indolente y agresiva, respectivamente.

Por último, existen algunos aspectos que merecen destacarse. Un alto porcentaje de los linfomas indolentes evolucionan con el tiempo a otros de más alto grado histológico (linfoma transformado), hecho que implica un comportamiento clínico significativamente más agresivo. Asimismo, cabe mencionar que pueden coexistir histologías diferentes dentro de un mismo ganglio (linfoma compuesto) o en ganglios diferentes (linfoma discordante), cuyo pronóstico y tratamiento viene determinado por la histología más agresiva.

CLÍNICA

En líneas generales y en nuestro medio, podemos decir que los LNH son neoplasias que afectan a una población de edad avanzada (mediana 65 años), con la excepción del linfoma/leucemia linfoblástico B/T y linfoma/leucemia de Burkitt, de mayor incidencia en niños y adultos jóvenes. Pese a que difieren ampliamente en la frecuencia de los diversos signos y síntomas según los subtipos,

Tabla IV. Características de los linfocitos neoplásicos en los linfomas no Hodgkin de linfocitos B

Entidad	Inmunofenotipo					Características morfológicas	Subtipo de linfocitos
	Pan-B	Slg	CD5	CD23	CD10		
Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña						T pequeño, N redondo, Cr en grumos, C escaso	Linfocito pequeño
	+	+	+	+	-		
Linfoma linfoplasmacítico	+	++	-	-	-	T medio, N redondo, Cr en grumos, C amplio	Linfocito con diferenciación de célula plasmática
Linfoma folicular	+	++	-	-	+	T medio, N hendido, Cr fina, C apenas visible	Centrocito
Linfoma de células del manto	+	+	+	-	-	T medio, N irregular, C apenas visible	Linfocito intermedio
Linfoma difuso de célula grande	+	+	+/-	-	+/-	T grande, N redondo con varios nucléolos periféricos, C basófilo escaso	Centroblasto
	+	+	+/-	-	+/-	T grande, N redondo, nucléolo único central, C basófilo	Inmunoblasto
	+	+	+/-	-	+/-	T grande, N pleomorfo, C basófilo	Anaplásico
Linfoma de Burkitt	+	+/-	-	-	+	T medio, N redondo, nucléolos centrales múltiples, C muy basófilo	Célula pequeña no hendida
Linfoma de la zona marginal	+	+	-		-	T medio, N seudocentrocyto, C abundante y pálido	Célula seudocentrocytica
Leucemia/linfoma linfoblástico	+	-	-	-	+/-	T medio pequeño, N convoluto, nucléolo pequeño	Linfoblasto

C: citoplasma; Cr: cromatina; N: núcleo; Pan-B: CD19, CD20, CD22; Slg: inmunoglobulina de superficie clonal; T: tamaño.

Tabla V. Características de los linfocitos neoplásicos en los linfomas no Hodgkin de linfocitos T

Entidad	Inmunofenotipo					Características morfológicas	Subtipo de linfocitos
	CD2	CD3	CD4	CD5	CD43		
Leucemia/ linfoma linfoblástico	+/-	+/-	+/-	+/-	+	T medio pequeño, N convoluto, núcleolo pequeño	Linfoblasto
Linfoma T periférico	+	+	+	+	+	Muy heterogéneo	Linfocito maduro

N: núcleo; T: tamaño.

Tabla VI. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias linfoides (2016)

De células B	De células T y NK
Neoplasias de células precursoras B • Leucemia/linfoma linfoblástico	Neoplasias de células precursoras T • Leucemia/linfoma linfoblástico
Neoplasias de células B maduras • <i>LLC/linfoma linfocítico de célula pequeña</i> • <i>Linfocitosis monoclonal de células B</i> • Leucemia prolinfocítica de células B • <i>Linfoma marginal esplénico</i> • <i>Tricoleucemia</i> • <i>Leucemia/linfoma esplénico inclasificable</i> • <i>Linfoma linfoplasmácico</i> • <i>Linfoma marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)</i> • <i>Linfoma marginal ganglionar</i> • <i>Linfoma folicular</i> • <i>Linfoma folicular tipo pediátrico</i> • <i>Linfoma folicular primario cutáneo</i> • Linfoma de células del manto • Linfoma difuso de célula grande B • LDCGB rico en células T e histiocitos • LDCGB primario del SNC • LDCGB cutáneo, tipo pierna • LDCGB VEB positivo no especificado • LDCGB asociado a inflamación crónica • LDCGB VHH-8 positivo no especificado • <i>Granulomatosis linfomatoide</i> • Linfoma de célula grande B mediastínico	Neoplasias de células T y NK maduras • Leucemia prolinfocítica de células T • <i>Leucemia de linfocitos grandes granulares T</i> • Enfermedades crónicas linfoproliferativas de células NK • Linfoma sistémico T VEB positivo de la infancia • <i>Micosis fungoide</i> • Síndrome de Sézary • Linfoma de célula T citotóxica primario cutáneo agresivo CD8 positivo con epidermotropismo • <i>Linfoma T CD8 positivo primario cutáneo acral</i> • <i>Enfermedad linfoproliferativa T de célula pequeña/mediana CD4 positivo primariamente cutáneo</i> • <i>Linfoma T folicular</i> • <i>Linfoma T periférico nodal con fenotipo TFH</i> • Enfermedades linfoproliferativas T VEB positivo de la infancia • Linfoma T asociado a enteropatía • Linfoma T hepatoesplénico

Tabla VI. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias linfoides (2016)

De células B	De células T y NK
<p>Neoplasias de células B maduras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de célula grande B intravascular • Linfoma de célula grande B ALK positivo • Linfoma de célula grande B VHH-8 • Linfoma plasmablástico • Linfoma primario de cavidades • Linfoma de Burkitt • Linfoma de alto grado de células B con reordenamientos <i>MYC</i> y <i>BCL-2</i> y/o <i>BCL-6</i> • Linfoma de alto grado de células B no especificado • Linfoma de células B inclasificable, con rasgos intermedios entre difuso de célula grande y linfoma de Hodgkin clásico 	<p>Neoplasias de células T y NK maduras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma T tipo paniculitis subcutánea • Enfermedades linfoproliferativas T cutáneas CD30 positivo • Linfomas T primarios cutáneos $\gamma\delta$ • Linfomas T periféricos no especificados • Linfoma T angioinmunoblástico • Linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo • Linfomas anaplásico de células grandes ALK negativo • <i>Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes</i> • Leucemia agresiva de células NK • Leucemia/linfoma T del adulto
<p>Linfoproliferativos postrasplante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia plasmacítica • Mononucleosis infecciosa • Hiperplasia folicular florida • Linfoproliferativo polimórfico postrasplante • Linfoproliferativo monomórfico postrasplante 	<p>Neoplasias histiocíticas y dendríticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma histiocítico • Histiocitosis de células de Langerhans • Sarcoma de células de Langerhans • Tumor de células indeterminadas dendríticas • Sarcoma de células interdigitantes dendríticas • Sarcoma de células foliculares dendríticas • Tumor de células reticulares fibroblásticas • Xantogranuloma juvenil diseminado • Enfermedad de Erdheim-Chester

En letra cursiva: entidades de evolución indolente.

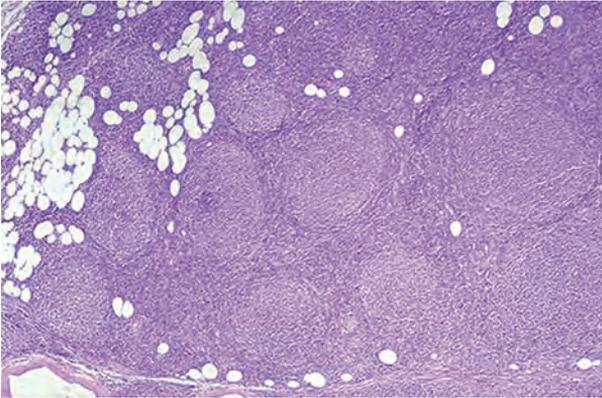
ALK: cinasa de linfoma anaplásico; LDCGB: linfoma difuso de célula grande B; NK: *natural killer*; TFH: fenotipo T *helper* folicular; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH-8: virus del herpes humano tipo 8.

podemos considerar una serie de características clínicas comunes a todos ellos:

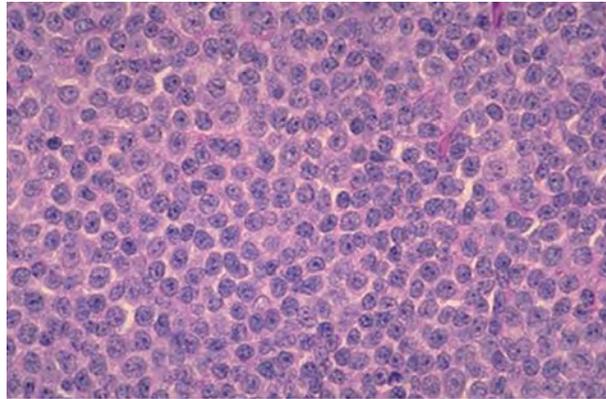
- *Linfadenopatías periféricas*. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es uno de los hallazgos iniciales más frecuentes (fig. 4). Las adenopatías suelen ser indoloras, de consistencia firme, de tamaño varia-

ble y de distribución asimétrica; afectan a una o varias áreas en cualquier parte del organismo. Es importante la exploración de todas las regiones ganglionares, incluyendo la retroauricular, la epitrocLEAR y la femoroplíteA, así como la orofaringe.

- *Esplenomegalia*. A veces es el signo más prominente, sobre todo en al-



► **Figura 2.** Imagen histológica de un linfoma folicular.



► **Figura 3.** Imagen histológica de un linfoma difuso de células grandes.

gunos tipos de linfoma como en el linfoma de la zona marginal esplénico, pero si existe suele asociarse a hepatomegalia. Dentro del abdomen no es infrecuente la afectación de los ganglios mesentéricos y retroperitoneales, y ocasionalmente los pacientes pueden presentarse con síntomas abdominales agudos.

- **Afectación extraganglionar.** La infiltración extraganglionar suele ocurrir simultáneamente con la afectación ganglionar, ya sea en el momento del diagnóstico o en el transcurso de la enfermedad. Cuando la afectación extraganglionar es la única manifestación aparente, el linfoma se denomina *extraganglionar primario*. La médula ósea es el órgano más fre-

cuentemente infiltrado, pero no es rara la afectación del tracto gastrointestinal, del sistema nervioso central, ósea, de los pulmones, de la piel, del tiroides o de otros órganos. La infiltración del anillo de Waldeyer es relativamente común en algunos linfomas, por lo que es importante no olvidar la exploración del tejido linfoides orofaríngeo (amígdalas y *cavum*) (**fig. 5**). En los pacientes con sida, los LNH extraganglionares primarios representan casi un tercio de los casos. El sistema nervioso central, el tubo digestivo (boca y región anorrectal) y los senos paranasales son las áreas más frecuentemente afectadas.

- **Síntomas generales.** Los síntomas B (fiebre, sudación nocturna y pérdida

de peso superior al 10% en los 6 meses previos) se observan con menos frecuencia que en el linfoma de Hodgkin, y su presencia es, en general, indicativa de enfermedad diseminada, con pronóstico desfavorable. En algunos casos la fiebre de origen desconocido puede ser una forma de presentación de los LNH.

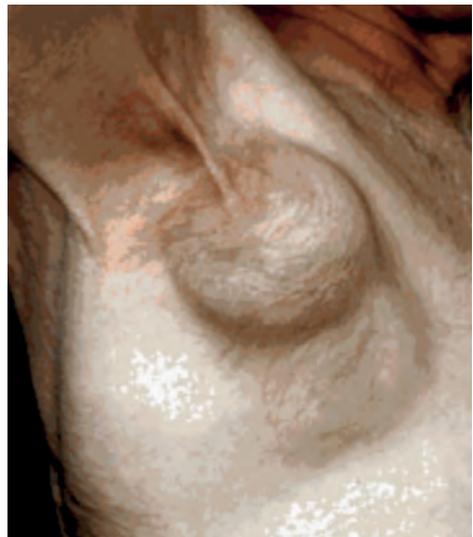
En la **tabla VII** se enumeran algunas características que pueden diferenciar los linfomas indolentes de los agresivos, aunque es preciso señalar que estas características se refieren sobre todo a las diferencias existentes entre el linfoma folicular y el difuso de células grandes, los más frecuentes de cada grupo.

DATOS DE LABORATORIO

- *Alteraciones del hemograma.* Anemia normocítica y normocrómica. Suele cursar con un bajo índice de reticulocitos, resultado de la eritropoyesis ineficaz, de la infiltración de la médula ósea, o inducida por el tratamiento. En ocasiones, si existe reticulocitosis, debe solicitarse la prueba de antiglobulina (test de Coombs), porque puede haber un componente inmunohemolítico asociado. Puede observarse trombocitopenia secundaria a infiltración medular, hiperesplenismo o trastorno autoinmune. La presencia de células linfomatosas en la sangre periférica se observa fundamentalmente en los linfomas indolentes, indistinguibles con microscopía óptica de los linfocitos normales. De hecho, si se realizan estudios inmunofenotípicos o moleculares (reordenamientos del gen *BCL-2/IgH*) en la mayoría de los linfomas foliculares se detecta infiltración periférica.
- *Alteraciones de la función hepática.*

Es indicativa de afectación tumoral si no existe otra causa, aunque el hígado puede estar infiltrado sin que se detecten anomalías.

- *Lactatodeshidrogenasa (LDH) sérica.* Sus niveles están elevados en los linfomas con alto índice de proliferación. Se considera un importante marcador pronóstico. La beta₂-microglobulina sérica tiene una valoración similar.



► **Figura 4.** Adenopatías voluminosas axilares.



► **Figura 5.** Hipertrofia amigdalар.

Tabla VII. Aspectos clínicos diferenciales de los linfomas indolentes y agresivos

Características	Indolentes	Agresivos
Evolución natural	Indolente	Agresiva
Estadio III-IV en el diagnóstico	85 %	60 %
Infiltración retroperitoneal	90 %	50-60 %
Infiltración medular	50-60 %	10-20 %
Infiltración extraganglionar	Rara	Frecuente
Leucemización	No aparente	Aparente
Tratamiento convencional	No curable	Curable

- La velocidad de sedimentación globular, los reactantes de fase aguda y la cifra de ácido úrico pueden estar aumentados.
- *Disproteïnemia*, como reflejo de las alteraciones de la inmunidad humoral. En los linfomas indolentes es frecuente la existencia de hipogammaglobulinemia o, menos habitualmente, una paraproteína monoclonal, en general IgM y de escasa cuantía. También existen trastornos de la inmunidad celular y, por tanto, una mayor tendencia a padecer infecciones.
- *Examen de la médula ósea*. Puede llevar al diagnóstico en algunos pacientes y es una exploración obligada en el estudio de extensión de la enfermedad. La infiltración medular es más común en los LNH foliculares. Se recomienda realizar siempre biopsia ósea, puesto que la afectación suele ser parcheada y habitualmente es paratrabecular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante el estudio anatomopatológico de una

biopsia tisular. Siempre que sea posible, esta debe incluir un ganglio, ya que el tejido extraganglionar aislado ofrece dificultades para una identificación adecuada. La punción con aspiración con aguja fina (PAAF) no está indicada para hacer el diagnóstico. Idealmente, el ganglio debe ser congelado para poder realizar de manera más eficiente las técnicas de inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, que son fundamentales para un diagnóstico correcto. Se tiene que recurrir a estas técnicas hasta en un tercio de los casos. El diagnóstico diferencial ha de establecerse con el linfoma de Hodgkin (**tabla VIII**) y con otras causas de adenomegalias (véase *tabla III, capítulo 17*). Otras enfermedades raras de las que deben diferenciarse los LNH son la hiperplasia angiofolicular linfoide (enfermedad de Castleman), el síndrome de Kikuchi y la histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman), sin olvidar patologías infecciosas como la tuberculosis.

La enfermedad de Castleman habitualmente se manifiesta como una única masa que se cura con la exéresis o con tratamiento radioterápico. La variante

Tabla VIII. Diagnóstico diferencial de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin

	Hodgkin	No Hodgkin
Presentación	Frecuentemente localizada	Habitualmente extendida
Afectación mediastínica	Frecuente	Infrecuente ¹
Adenopatías mesentéricas	Raras	Frecuentes
Adenopatías epitrocleares	Raras	Frecuentes ²
Afectación extraganglionar	Infrecuente	Frecuente
Afectación de la médula ósea	Infrecuente	Frecuente

1. Excepto en la leucemia/linfoma linfoblástico T. 2. Especialmente en la leucemia linfocítica crónica.

plasmocelular de esta enfermedad es más sistémica, y cursa con fenómenos autoinmunes y nefritis. El síndrome de Kikuchi es una linfadenitis necrotizante histiocítica que suele diagnosticarse en adenopatías cervicales de adultos jóvenes de raza asiática y remitir espontáneamente en el plazo de 1-4 meses. La enfermedad de Rosai-Dorfman es una histiocitosis reactiva que afecta a adultos jóvenes, cursa con conglomerados adenopáticos laterocervicales y supraclaviculares de evolución prolongada y solo requiere tratamiento en las raras ocasiones en las que es progresiva.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN. PRONÓSTICO

Una vez realizado el diagnóstico, se procederá al estudio de la extensión de la enfermedad según la clasificación de Ann Arbor (véase tabla IV, capítulo 17). Sin embargo, hay que considerar que esta clasificación fue diseñada para el linfoma de Hodgkin, que suele presentarse con mayor frecuencia en estadios localizados y cuya diseminación es más predecible, al realizarse por contigüidad.

En los LNH no tiene tanta trascendencia, ya que su diseminación es errática y muchos subtipos se encuentran en estadios avanzados en el momento del diagnóstico.

En la **tabla IX** se resumen las pruebas básicas necesarias para el estudio de extensión en los LNH. En general, ya no se utilizan exploraciones invasivas, dada la disponibilidad de técnicas radiológicas muy precisas para detectar afectación tumoral (**fig. 6**). Exploraciones como la mediastinotomía o la laparotomía solo se realizan si no existen otras adenopatías accesibles para poder realizar el diagnóstico histológico o en casos muy específicos, como puede ser la existencia de perforación o hemorragia grave. Actualmente se han incorporado técnicas de imagen metabólicas, como la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa, que permiten discriminar mejor la persistencia o desaparición de tejido tumoral viable en masas radiológicamente persistentes en la tomografía computarizada (TC) (**fig. 7**), o incluso en ganglios de tamaño normal. Su valor predictivo negativo es muy alto, así como específico de ausencia de tu-

Tabla IX. Estudios para evaluar la extensión de los linfomas no Hodgkin

- Historia clínica (síntomas B, cuidadosa exploración de todas las regiones linfoides)
- Hemograma, bioquímica hepática y renal, ácido úrico
- LDH, beta₂-microglobulina
- Proteinograma
- Biopsia de médula ósea
- Examen citológico de cualquier derrame
- Serologías de los virus de la hepatitis B y C, y del virus de la inmunodeficiencia humana
- TC cérvico-torácico-abdomino-pélvica
- PET
- PET-TC integrada
- ECG
- Valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo si el paciente tiene más de 60 años o historia cardiológica
- Otros*

*Si hay clínica neurológica: TC y/o RM y punción lumbar. Además, esta última hay que realizarla en los linfomas no Hodgkin agresivos con infiltración medular, de los senos paranasales o testicular, o con elevación de la LDH. Si hay infiltración del anillo de Waldeyer, realizar estudio gastrointestinal.

ECG: electrocardiograma; LDH: lactatodeshidrogenasa; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

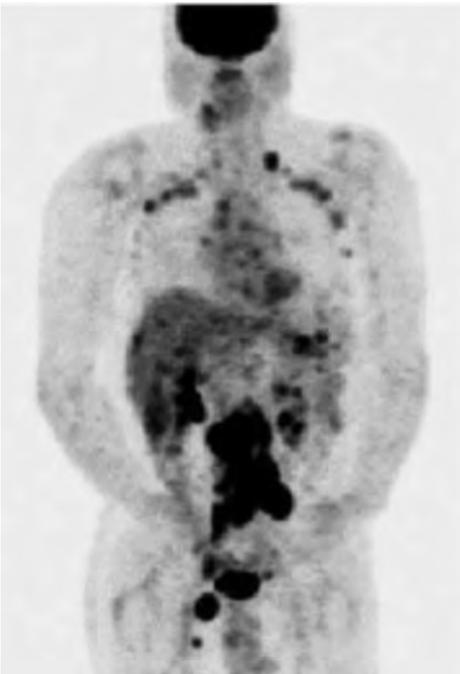
mor activo, mientras que el valor predictivo positivo es inferior por su gran sensibilidad. La integración de las técnicas de TC y PET se está utilizando de forma creciente y es posible que se generalice en el futuro próximo, con excepción de algunos tipos de linfomas indolentes, como los linfomas de la zona marginal, donde la TC sigue siendo la técnica de estadificación de elección. Otras pruebas adicionales se realizan según la clínica existente o el tipo de linfoma, como estudios endoscópicos, isotópicos para la afectación ósea o de resonancia magnética. El estudio del líquido cefalorraquídeo es necesario en el caso de sospecha de afectación del sistema nervioso central, y es obligado en los pacientes con linfoma/leucemia linfoblástico y de Burkitt, así como en aquellos con linfomas agresivos con infiltración medular, afectación de senos paranasales y testicular, y en todos los casos de linfomas asociados a inmunodeficiencias, pues en estos

es más frecuente la afectación meníngea aun en ausencia de clínica neurológica.

El pronóstico de los LNH depende, en primer lugar, de la realización de un correcto diagnóstico histológico. Después, los factores pronósticos más relevantes dependen de la cantidad de tumor, de su extensión y de la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento adecuado según el tipo de linfoma. En general, el pronóstico es peor cuanto mayor es el volumen tumoral, ya sea por extensión (estadios III y IV), por la existencia de masas voluminosas (> 10 cm) o por marcadores indirectos de actividad y proliferación (LDH, beta₂-microglobulina o síntomas B). La edad avanzada es un factor muy adverso, reflejo de la comorbilidad que suele existir en estos pacientes y de la peor tolerancia al tratamiento. Otros factores pronósticos adversos son el inmunofenotipo T, un índice mitótico alto (Ki-67) o determinadas alteraciones moleculares (por ejemplo, expresión de



► **Figura 6.** Imagen de una tomografía computarizada abdominal en donde se aprecia una masa ganglionar retroperitoneal englobando a la aorta abdominalal.



► **Figura 7.** Imagen de un estudio mediante tomografía por emisión de positrones. Se aprecian captaciones ganglionares supraventriculares bilaterales, axilares izquierdas, mediastínicas y abdominales, en el hilio hepático y en el esplénico, y una gran masa paraaórtica.

MYC y/ o *BCL-2* en el linfoma de células grandes). El Índice Pronóstico Internacional (IPI, *International Prognostic Index*), que considera algunas de estas variables, discrimina claramente cuatro subgrupos de riesgo con diferente supervivencia, y es el que se aplica actualmente para los linfomas agresivos (**tabla X**). También es útil para los linfomas indolentes pero menos discriminativo, dado que en la entidad más frecuente, el linfoma folicular, prácticamente el 80% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados III-IV de Ann Arbor. Para ellos se ha generado el *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI), más discriminativo para predecir supervivencia (**tabla XI**).

El pronóstico de los LNH se ha modificado sustancialmente gracias a los avances realizados en el tratamiento, con la introducción de nuevos fármacos y agentes biológicos. Estos avances han sido especialmente significativos para los linfomas agresivos B. Actualmente existe la paradoja de que los linfomas clínicamente indolentes rara vez se curan, mientras que en los agresivos, cuya evolución natural es fatal en meses, el tratamiento es curativo en un alto porcentaje de casos (véase más adelante).

ENTIDADES ESPECÍFICAS DE LINFOMAS NO HODGKIN

Linfomas agresivos de células precursoras

Linfoma-leucemia linfoblástico

Afecta preferentemente a varones jóvenes y es el linfoma más frecuente en los niños (más del 50% de los LNH pediátricos). En el 85% de los casos las células malignas son de inmunofenotipo T (de origen pretímico o tímico, TdT positivos) y en el 15% de inmunofenotipo B

Tabla X. Índice Pronóstico Internacional (IPI, *International Prognostic Index*) para los linfomas agresivos

Grupo de riesgo	Número de factores adversos	Remisión completa (%)	Supervivencia (%) a 5 años
Bajo	0-1	87	72
Intermedio/bajo	2	67	50
Intermedio/alto	3	55	43
Alto	4-5	44	26

Los cinco factores adversos son: edad > 60 años, estadio Ann Arbor III o IV, dos o más territorios extraganglionares afectados, estado general según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 y LDH elevada.

Tabla XI. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)*

Grupo de riesgo	Número de factores adversos	Supervivencia (%) a 5 años	Supervivencia (%) a 10 años
Bajo	0-1	91	71
Intermedio	2	78	56
Alto	≥ 3	52	35

Los cinco factores adversos son: edad > 60 años, estadio Ann Arbor III o IV, cuatro o más territorios ganglionares afectados, LDH elevada y hemoglobina < 12 g/dl.

(**tablas III y V**). Las características morfológicas e inmunológicas son indistinguibles de la leucemia aguda linfoblástica T o B, considerándose leucemia cuando el porcentaje de blastos detectados en la médula es superior al 25%.

Los pacientes con linfoma linfoblástico T suelen debutar típicamente con una masa mediastínica voluminosa y de rápido crecimiento, que puede producir la compresión de la vía aérea y/o de la vena cava superior, y derrame pleural o pericárdico, sin adenopatías periféricas (**fig. 8**). En un alto porcentaje de casos existe infiltración medular y del sistema nervioso central y, con menos frecuencia, de los

testículos. El linfoma linfoblástico B es mucho menos frecuente y suele debutar de forma predominantemente leucémica.

El tratamiento de ambas entidades es el mismo que se utiliza en las leucemias agudas linfoblásticas.

Linfomas indolentes de células maduras B

Linfoma folicular

Es el segundo linfoma más frecuente, representando el 20-30% de todos los LNH de inmunofenotipo B, y es el prototipo de los linfomas indolentes. En la ma-

yoría de los casos la enfermedad debuta con la aparición de adenopatías indoloras laterocervicales, axilares o inguinales en un paciente por lo demás asintomático. Crecen lentamente y su tamaño fluctúa, y pueden remitir de forma espontánea hasta en el 15% de los casos.

No es raro que el paciente acuda al médico tras varios años de evolución, y habitualmente se detectan adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia e infiltración de la médula ósea hasta en el 70% de los casos. La existencia de otras afectaciones extraganglionares en el momento del diagnóstico es menos frecuente que en los linfomas agresivos, aunque en la nueva clasificación de la OMS se ha reconocido una variante del linfoma con histología folicular, con afectación exclusivamente intestinal, sobre todo duodenal, y otra de aparición en la edad pediátrica, ambas de excelente pronóstico.

Durante su evolución, los pacientes con enfermedad diseminada presentan un linfoma que responde al tratamiento pero con recaídas recurrentes a intervalos cada vez más cortos de tiempo, en general manteniendo las mismas características del diagnóstico. Sin embargo, en ocasiones las adenopatías pueden crecer de forma brusca e incontrolada, y pueden aparecer síntomas generales, lo que con frecuencia indica la transformación a una histología más agresiva que ensombrece el pronóstico.

Este linfoma típicamente exhibe un patrón nodular que traduce su origen en células del folículo germinal (**figs. 1 y 2**). Los linfocitos son CD19, CD20 y CD10 positivos y negativos para el CD5 (**tabla III**), en contraste con el linfoma linfocítico de célula pequeña. Es típica la $t(14;18)$, con reordenamiento del gen *BCL-2/IgH*, que conlleva la sobreexpresión de la proteína BCL-2, lo que tiene un efecto antiapoptótico que induce la



► **Figura 8.** Radiografía de tórax de una paciente con linfoma linfoblástico. Se aprecia un gran ensanchamiento mediastínico (masa voluminosa en el hemitórax izquierdo), con derrame pleural izquierdo.

persistencia de la célula neoplásica, incrementando la posibilidad de que se produzcan nuevos episodios oncogénicos y el desarrollo ulterior del linfoma. La $t(14;18)$ está estrechamente asociada al linfoma folicular, detectándose en el 70-90% de los casos, pero no es específica ya que puede encontrarse en el 50% de los sujetos sanos fumadores sin evidencia de linfoma. Este hecho evidencia de nuevo la existencia de otros mecanismos involucrados en el desarrollo y en la progresión del linfoma.

La evolución natural de este linfoma es la típica de una enfermedad indolente, compatible con una larga supervivencia (mediana superior a los 15 años en la actualidad). Aunque responden muy bien a los tratamientos con inmunoterapia, las recaídas son constantes (10-15% anual) y rara vez se alcanza la curación.

Linfoma linfocítico pequeño/ leucemia linfocítica crónica

Es un linfoma indolente que está considerado como la contrapartida ganglionar de la leucemia linfocítica crónica. Por tanto, la célula tumoral es un linfocito B maduro pregerminal CD19, CD20 y CD5 positivo, y CD10 negativo (**tabla III**). Es típico de pacientes de edad avanzada que presentan una enfermedad muy lentamente progresiva, que suele no requerir tratamiento durante un largo periodo de tiempo desde el diagnóstico. El 5% de estos linfomas se transforman en un linfoma difuso de célula grande altamente invasivo (denominado síndrome de Richter).

El tratamiento suele ser el que se utiliza en la leucemia linfocítica crónica (véase capítulo 16).

Linfoma linfoplasmacítico/ linfoplasmocitoide

Es un linfoma linfocítico que muestra diferenciación plasmática. En estos casos los marcadores pan-B se mantienen (CD19, CD20), pero son CD5 negativos y expresan intensamente *SlgH IgG*. A menudo son secretores de inmunoglobulinas, y cuando estas son de tipo IgM la entidad se denomina *macroglobulinemia de Waldenström* (véase capítulo 20). Pueden asociarse a anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, crioglobulinemia y síndrome de hiperviscosidad. El tratamiento es el mismo del linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crónica. Si existe síndrome de hiperviscosidad, es necesario realizar plasmaféresis para conseguir una rápida disminución de la paraproteína (véase capítulo 20).

Linfomas de la zona marginal

Su origen está en la zona marginal del ganglio linfático, inmediatamente por

fuera del manto folicular (**fig. 1**). Los linfomas del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) pertenecen a este grupo y son los más frecuentes.

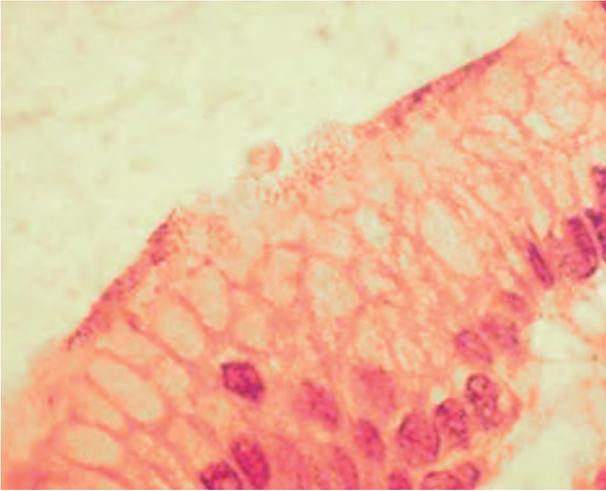
El MALT constituye una parte especializada del sistema inmune cuya principal función es la respuesta inmune primaria a los antígenos que se presentan en el tubo digestivo, en el anillo de Waldeyer, en el tiroides, en el pulmón, en el ojo, en la mama y en la piel. Es habitual que en su etiopatogénesis exista una enfermedad inflamatoria o inmune previa. Así, la infección por *Helicobacter pylori* es típica del linfoma MALT gástrico y la infección por *Chlamydia* del linfoma MALT conjuntival, mientras que la tiroiditis de Hashimoto o el síndrome de Sjögren preceden el desarrollo de los linfomas de localización tiroidea o de las glándulas salivales.

Histológicamente se caracterizan por lesiones linfoepiteliales (**fig. 9**), resultado de la invasión del epitelio columnar por linfocitos tumorales, con inmunofenotipo CD19, CD20, CD23 (+/-) y CD43 positivos, con expresión intensa de Ig de superficie clonal (SIg) y negativos para CD5 y CD10. En la **tabla II** se reseñan las alteraciones genéticas detectadas en esta entidad.

Estos linfomas son indolentes, generalmente extraganglionares y frecuentemente localizados. El pronóstico, no obstante, depende de la extensión de la infiltración.

La contrapartida ganglionar de los linfomas MALT la constituye el linfoma marginal ganglionar. En esta entidad no se detectan las traslocaciones descritas en las formas extraganglionares. Los pacientes están asintomáticos con enfermedad localizada o, más frecuentemente, avanzada.

La otra entidad reconocida dentro de este grupo es el linfoma marginal esplénico, caracterizado por gran esplenome-



► **Figura 9.** Imagen histológica de un linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).

galia y frecuente infiltración de la médula ósea con leucemización, siendo muy infrecuentes las adenopatías. En ocasiones se observan linfocitos de aspecto vellosos en la sangre periférica (con prolongaciones citoplasmáticas parecidas a pelos), por lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse con la tricoleucemia (véase capítulo 16). El curso clínico es muy indolente.

Linfomas agresivos de células maduras B

Linfomas difusos de células grandes B

Bajo esta denominación se incluye un grupo muy heterogéneo de entidades que constituyen el prototipo de los linfomas agresivos. Representan el 40% de los linfomas de inmunofenotipo B y su incidencia está aumentando de forma significativa. Además, son los linfomas más comúnmente asociados a situaciones de inmunodeficiencia. La histología muestra células linfoides de gran tamaño con nucléolos visibles que infiltran el ganglio linfático de forma difusa y borran su arquitectura folicular (**fig. 3**). La mor-

fología de la célula tumoral es variable, siendo la más habitual la variante centroblastica, seguida de la inmunoblastica y de la anaplásica (**tabla III**). Es más frecuente en varones y la mediana de edad en el momento del diagnóstico suele situarse en la sexta o séptima década de la vida. La forma habitual de presentación es la aparición de adenopatías localizadas, dolorosas y de crecimiento rápido, y son frecuentes los síntomas generales (síntomas B). En más de un tercio de los pacientes existe afectación extraganglionar. La localización extraganglionar más común es el tubo digestivo, pero puede afectarse cualquier órgano o tejido, como el anillo de Waldeyer, el hueso, los pulmones, la piel, el tiroides, los testículos, etc. La clínica, por tanto, puede ser muy variable, reflejo de la infiltración tisular y/o de los fenómenos compresivos ocasionados por el tumor. El dolor abdominal, la dificultad al tragar, el síndrome de la vena cava superior o el edema de las extremidades inferiores son algunos ejemplos. La afectación de la médula ósea es menos frecuente que en los linfomas indolentes y, cuando existe, se asocia a una incidencia mayor de infiltración del sistema nervioso central.

Para establecer su pronóstico se utiliza de forma rutinaria el IPI ya mencionado. Actualmente se precisa más el pronóstico mediante el estudio con técnicas moleculares (o "firma molecular"), no introducidas aún en la práctica rutinaria, pero que han revelado la heterogeneidad que puede existir dentro de este tipo de linfoma. Así, a igual identidad morfológica, el linfoma puede estar compuesto de células con características genéticas de célula del centro germinal y tener un pronóstico significativamente más favorable que si lo constituyen predominantemente células con características genéticas de linfocito activado. Asimismo, aquellos casos con reordenamiento del gen *BCL-6* tienen un pronóstico más favorable, mientras que la expresión de *BCL-2*, *c-MYC* o *p53* se asocia con pronóstico adverso.

Tal como se comentaba anteriormente, dentro de esta enfermedad se reconocen algunas subentidades que poseen peculiaridades clínicas muy definidas, como el linfoma primario mediastínico, el de cavidades, el intravascular, el primario cutáneo, el primario de sistema nervioso central, la granulomatosis linfomatoide, o el asociado a coexpresión de *MYC* y *BCL-2*, de muy mal pronóstico y cuya descripción se escapa a los objetivos de este capítulo.

El linfoma difuso de célula grande B es la entidad que se observa cuando existe transformación de los linfomas indolentes. La distinción entre un linfoma *de novo* frente al secundario a una transformación es fundamental, puesto que implica un importante cambio de pronóstico. Los linfomas transformados presentan una refractariedad significativamente mayor a la quimioterapia.

Linfoma de células del manto

Su origen se sitúa en las células de la zona del manto, de tamaño intermedio, que rodean al folículo linfoide secunda-

rio (**figs. 1 y 10**). Representa el 5% de todos los LNH. La célula neoplásica es un linfocito B maduro CD19, CD20 y CD5 positivo, y CD10 negativo, y, a diferencia del linfoma linfocítico de célula pequeña, el linfoma del manto es CD23 negativo (**tabla III**). Existe una variante clínicamente más invasiva que presenta linfocitos de aspecto blástico. La alteración genética asociada es la t(11;14)(q13;q32), hecho que conlleva la disregulación del gen de la ciclina D1 (*BCL-1*) cuando se yuxtaponen al de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (*IgH*). La ciclina D1 forma parte de las proteínas que normalmente regulan el ciclo celular, activando la transición de la fase G1 a la S.

Clínicamente es un linfoma de claro predominio en varones de edad avanzada y se caracteriza por la frecuente afectación medular (80%) con leucemización y afectación del tubo digestivo en forma de poliposis colónica o del anillo de Waldeyer. Su identificación es muy importante, pues, aunque su hábito morfológico y el comportamiento clínico en el momento del diagnóstico son similares a los observados en los linfomas indolentes, la supervivencia es significativamente inferior (3-5 años; menos de 1 año en las variantes blásticas). Solo un pequeñísimo porcentaje de pacientes debutan en estadios localizados o con una enfermedad de carácter más indolente.

Linfoma de Burkitt

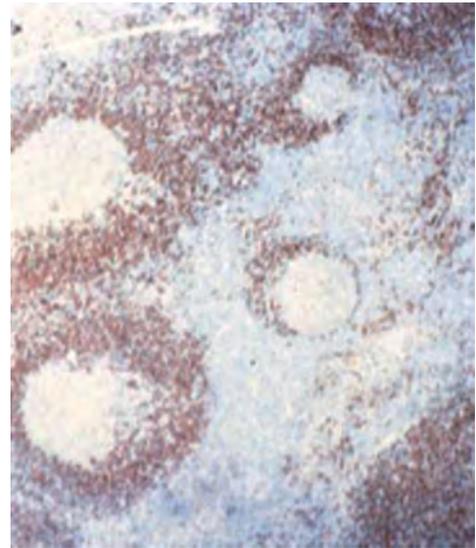
El linfoma de Burkitt es la contrapartida linfomatosa de la leucemia aguda linfoblástica o LAL-3 según la antigua clasificación de la FAB (*véase capítulo 11*). Es un linfoma de origen en células del centro germinal con inmunofenotipo CD19, CD20 y CD10 positivo, con abundante SIg IgM. Histológicamente presentan un patrón difuso, con células de citoplasma vacuolado, intensamente basófilo y alta

tasa de mitosis, entre las que pueden verse macrófagos dispersos y gotas de grasa que se tiñen con rojo Sudán dando la imagen característica en “cielo estrellado” (**fig. 11**). Tras el linfoma de célula grande B, es el linfoma que con más frecuencia se diagnostica en pacientes con sida.

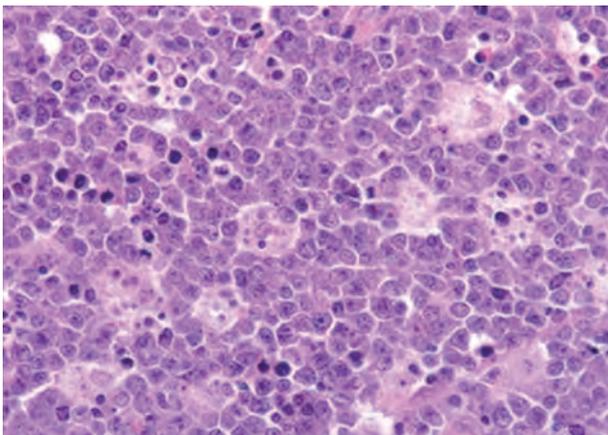
Se distinguen tres variantes de este linfoma, con características clínicas y biológicas diferentes: la forma endémica o africana (típicamente en zonas de malaria endémica), la forma esporádica, de distribución mundial, y la asociada a inmunodeficiencia, fundamentalmente al VIH. El linfoma de Burkitt endémico afecta sobre todo a niños varones (proporción 3:1) entre los 5 y 10 años de edad, en forma de gran masa tumoral que afecta preferentemente a los huesos de la mandíbula y a los tejidos adyacentes (**fig. 12**), aunque también puede debutar como un tumor abdominal. Su asociación con la infección por el VEB se ha demostrado en el 97% de los casos. La forma esporádica incide preferentemente en varones de 20 años; la gran mayoría tienen afectación abdominal con masas adenopáticas que infiltran la región ileocecal, pero también pueden aparecer infiltrando ovarios, riñones o mamas. En las formas esporádicas y en aquellas asociadas a inmunodeficiencia,

el VEB solo se documenta en el 25% al 40% de los casos.

El linfoma de Burkitt presenta anomalías citogenéticas características que implican al cromosoma 8; en el 75% de los casos, la t(8;14), y en el 25% restante, la t(2;8) o la t(8;22). Estas traslocaciones yuxtaponen el oncogén *c-MYC* (en el cromosoma 8) a los genes que codifican



► **Figura 10.** Imagen histológica de un linfoma de células del manto. Obsérvese la expansión tumoral en la zona del manto folicular.



► **Figura 11.** Imagen histológica del linfoma de Burkitt en la que se pueden ver la forma en “cielo estrellado” y las frecuentes mitosis.



► **Figura 12.**

Afectación mandibular en un linfoma de Burkitt endémico.

las cadenas pesadas y ligeras (kappa y lambda) de las inmunoglobulinas, situados en los cromosomas 14, 2 y 22, respectivamente (**tabla II**).

El linfoma de Burkitt es el tumor de crecimiento más rápido que se conoce (tiempo de duplicación 24 horas). Es extremadamente sensible a la quimioterapia, y actualmente la curación es posible en más del 60% de los casos.

Linfoma de células T maduras y natural killer

Los linfomas de inmunofenotipo T maduros son mucho menos frecuentes que los de inmunofenotipo B en nuestro medio, representando el 15% de los LNH. Salvo la micosis fungoide/síndrome de Sézary, el linfoma anaplásico cutáneo positivo para ALK (cinasa de linfoma anaplásico) y la variante indolente del linfoma/leucemia T del adulto, que tienen un comportamiento indolente, el resto de los LNH T son entidades clínicamente agresivas y de peor pronóstico que los linfomas agresivos B, ya que presentan una mayor refractariedad a los tratamientos inmunquimioterápicos.

Su identificación es problemática, pues tienen una gran heterogeneidad morfológica, inmunofenotípica y clínica,

y no se han identificado alteraciones genéticas específicas que permitan realizar un correcto diagnóstico diferencial. Actualmente se subclasifican en función del lugar de afectación predominante en el momento del diagnóstico. Se distinguen los siguientes grupos: cutáneos (los más frecuentes), ganglionares, extraganglionares y leucémicos. Dentro de estos tipos, a continuación se exponen las entidades más frecuentes.

Linfomas cutáneos

Se reconocen dos entidades: la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. Ambas son proliferaciones de linfocitos T maduros, con fenotipo cooperador (CD4) y con especial tropismo por la piel. Estos linfomas son infrecuentes e inciden sobre todo en varones de más de 50 años. Se diagnostican tras realizar una biopsia de piel, aunque no es raro que esta resulte inicialmente inespecífica, por lo que suele ser preciso rebiopsiar y, sobre todo, utilizar técnicas inmunológicas y moleculares para realizar el diagnóstico.

La micosis fungoide se manifiesta inicialmente por una erupción eritematosa descamativa que a veces se confunde con eccema o psoriasis. A medida que la enfermedad progresa, se presenta pruri-



► **Figura 13.** Afectación en placas de una micosis fungoide.



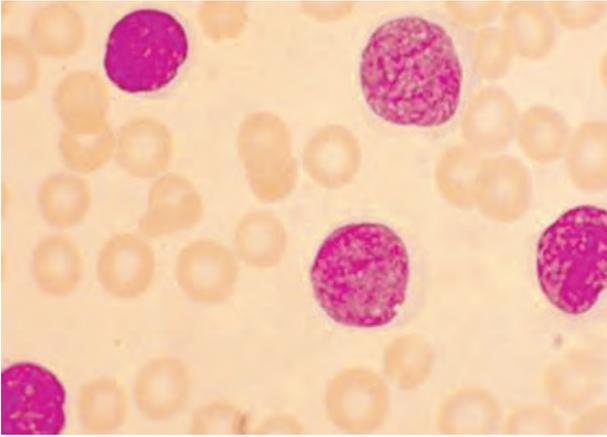
► **Figura 14.** Micosis fungoide en fase tumoral.

to y en la piel se desarrollan unas placas induradas típicas (**fig. 13**). Esta fase puede durar años e incluso décadas. La biopsia muestra un infiltrado celular polimorfo, y destaca la presencia de nidos de linfocitos atípicos con el núcleo surcado por múltiples pliegues, que le confieren un aspecto cerebriforme muy característico. La infiltración afecta a la dermis superior y áreas de la epidermis, donde se forman pequeños agregados denominados *abscesos de Pautrier*. Durante la evolución aparecen grandes nódulos y tumores en la piel y se produce la infiltración de otros órganos (**fig. 14**).

La micosis fungoide es considerada un linfoma indolente. La mediana de super-

vivencia en la población global afectada es de 10 años, pero, como en los linfomas ganglionares, varía según el estadio, que en estos tumores tiene connotaciones específicas, que se exponen a continuación:

- *Estadio T1 (placas aisladas)*: más de 9 años de supervivencia.
- *Estadio T2 (placas generalizadas)*: más de 7 años de supervivencia.
- *Estadio T3 (tumores cutáneos)*: aproximadamente 4 años de supervivencia.
- *Estadio T4 (eritrodermia generalizada y leucemización)*: menos de 3 años de supervivencia.



► **Figura 15.** Imagen de células de Sézary con microscopio óptico. Obsérvese su aspecto cerebriforme.



► **Figura 16.** Imagen de células de Sézary con microscopio electrónico. Se aprecian las circunvoluciones nucleares.

En el síndrome de Sézary existe eritrodermia generalizada, que ocasionalmente es exfoliativa e intensamente pruriginosa, linfadenopatía generalizada y presencia de los linfocitos T neoplásicos de morfología cerebriforme en la piel, en ganglios y en la sangre periférica (**figs. 15 y 16**). Las características histológicas en este síndrome son muy similares a las observadas en la micosis fungoide. La diseminación extracutánea en el síndrome de Sézary es más precoz, hecho que le confiere peor pronóstico. Actualmente, se considera un linfoma agresivo con una supervivencia global a los 5 años del 10-20%.

Linfoma anaplásico cutáneo

Es una entidad que hay que distinguir del linfoma sistémico anaplásico ganglionar con afectación cutánea. Las células tumorales exhiben marcadores T de forma irregular, aunque suelen ser positivos. Esta entidad es un linfoma primitivamente cutáneo de curso muy indolente, a menudo con debut localizado en forma de tumoración y, más raramente, papular. Existen remisiones espontáneas en el 25 % de los casos. A diferencia de la entidad ganglionar, raramente son positivos para el antígeno de membrana epitelial (EMA) y son ALK negativos, pero la ma-

yoría son CD30 positivos. Su pronóstico es excelente, por lo que la quimioterapia sistémica es innecesaria.

Existen otras entidades cutáneas CD30 positivas que se han ubicado dentro del mismo grupo pero que tienen un carácter neoplásico incierto por su evolución a la regresión espontánea, tales como la papulosis linfomatoidea y otras variantes *borderline* que es necesario conocer. En conjunto, representan casi un tercio de los linfomas T primariamente cutáneos.

Linfomas de células T maduras no cutáneos

Su origen está en linfocitos T postímicos, y según el lugar de afectación y sus características se distinguen tres tipos: 1) entidades de predominio ganglionar: linfoma T periférico no especificado, linfoma anaplásico y linfoma angioinmunooblástico; 2) entidades extraganglionares: linfoma T/NK de tipo nasal, enteropatía asociada al linfoma T, linfoma T paniculítico y linfoma hepatoesplénico gamma, y 3) entidades leucémicas: leucemia prolinfocítica T, leucemia/linfoma de linfocitos T granulares, leucemia de células NK y leucemia/linfoma de células T del adulto. Todas estas variantes, salvo el linfoma ganglionar anaplásico ALK positivo, se caracterizan por su especial mal pronóstico, debido a una pobre respuesta al tratamiento con los regímenes convencionales de quimioterapia.

Comentaremos de forma más pormenorizada las entidades de predominio ganglionar y el linfoma T/NK de tipo nasal por ser las más frecuentes.

Linfoma T periférico no especificado de otra forma

Se trata de una categoría heterogénea de linfomas T maduros que no pueden clasificarse en ninguna de las otras entida-

des descritas. Es la enfermedad T madura más frecuente y se observa sobre todo en la población adulta, siendo una rareza en la infancia. Proceden de linfocitos T maduros activados, mayoritariamente CD4 positivos. Morfológicamente, están constituidos por células de mediano o gran tamaño con núcleo pleomórfico e hipercromático, y en las que son frecuentes las mitosis. En ocasiones se visualizan células tipo Reed-Sternberg, lo que lleva a plantear el diagnóstico diferencial con el linfoma de Hodgkin. La detección del reordenamiento del receptor de la célula T (TCR), presente en la mayoría de los casos, puede ayudar al diagnóstico diferencial. Se han descrito diversas alteraciones genéticas, ganancias y deleciones de distintos cromosomas pero ninguna específicamente asociada a esta entidad.

La mayoría de los pacientes tienen afectación ganglionar múltiple, pero también pueden debutar con afectación extraganglionar, sobre todo del tracto gastrointestinal y de la piel. Son frecuentes los síntomas B y los síndromes para-neoplásicos.

Linfoma anaplásico

La histología revela células grandes y pleomórficas que pueden confundirse con metástasis de carcinomas. Las células T exhiben un fenotipo aberrante CD20+, CD25+ y CD43+, pero es el antígeno CD30+ (también denominado Ki-1) el marcador que lo caracteriza. Esta entidad tiene dos picos de incidencia en los 30 y en los 70 años; cursa con síntomas B, adenopatías diseminadas y afectación extraganglionar, generalmente en la piel, aunque puede afectar al hueso, al tubo digestivo y a los pulmones. La t(2;5), a partir de la cual se genera una proteína de fusión ALK con la nucleofosmina (NPM), es característica de este linfoma (**tabla II**). Es importante realizar el diag-

nóstico correcto de esta entidad, pues a diferencia de los otros linfomas T ganglionares tiene un buen pronóstico con la quimioterapia. Existe otra variante de linfoma anaplásico que es ALK negativa y que tiene peor pronóstico, como el que tienen otras entidades ganglionares T.

Linfoma angioinmunoblástico

Esta entidad era conocida antiguamente por el nombre de *linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia*. La histopatología ganglionar de este linfoma es muy característica, con presencia de inmunoblastos, eosinófilos y células plasmáticas, y con gran proliferación de vénulas endoteliales ramificadas y rodeadas por células dendríticas, con depósito de material amorfo acidófilo intersticial. Las células neoplásicas son CD4 y CD8 positivas, con predominio de las primeras. Los inmunoblastos son habitualmente VEB positivos, pudiendo recordar a la célula de Reed-Sternberg, motivo por el cual puede confundirse su diagnóstico con el del linfoma de Hodgkin. Clínicamente, se caracteriza por la aparición de fiebre, sudoración profusa, pérdida de peso, exantema cutáneo que puede ser muy pruriginoso, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. Es muy frecuente su asociación con fenómenos autoinmunes, como hiper-gammaglobulinemia policlonal, anemia con prueba de Coombs positiva, trombopenia autoinmune y presencia de anticuerpos antimúsculo liso acompañados de eosinofilia.

Linfoma natural killer de tipo nasal

El también denominado anteriormente *linfoma angiocéntrico* se caracteriza por invadir las paredes vasculares, lo que origina necrosis isquémica del tejido afectado. La histología es polimorfa,

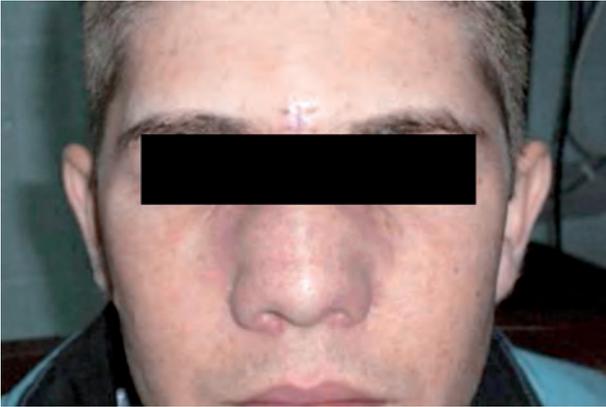
con células de pequeño y gran tamaño, con gránulos azurófilos citoplasmáticos, acompañados por un infiltrado inflamatorio de linfocitos, plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. Las células tienen fenotipo NK (CD2+ y CD56+) y no se detecta reordenamiento del TCR. El VEB se observa en la mayoría de las células tumorales y es tan marcado que se le atribuye un papel patogénico.

Se denomina *de tipo nasal* por ser habitual la afectación de la nasofaringe como manifestación clínica más evidente (el antiguo granuloma letal de la línea media) (**fig. 17**), pero también se observa afectación de otras áreas extraganglionares, como la órbita, el paladar, la orofaringe, la piel y los testículos. La afectación adenopática es muy rara, y los síntomas constitucionales y el deterioro del estado general son la norma.

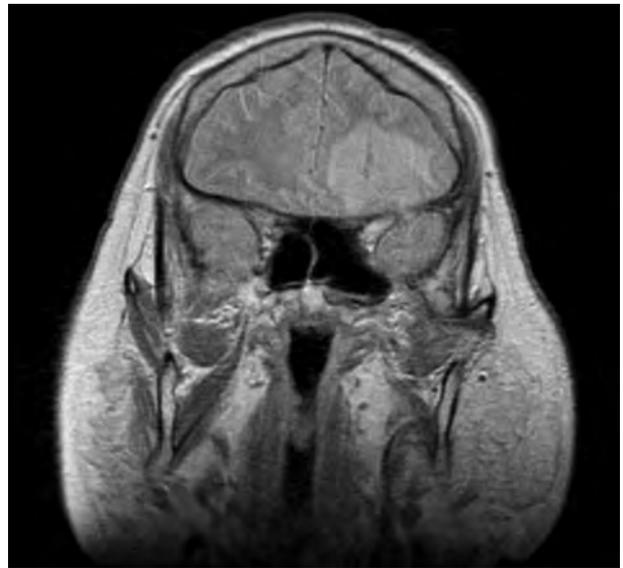
Es importante el diagnóstico diferencial con la granulomatosis linfomatoide, entidad linfoproliferativa B típica de pacientes con inmunodeficiencia en la que existe infiltración angiocéntrica con necrosis y en la que los linfocitos T, muy numerosos, son de carácter reactivo.

Entidades linfoproliferativas asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana

Los LNH asociados al VIH son un grupo heterogéneo de entidades cuya incidencia está estimada en un 1,6-6% anual. La incidencia aumenta a medida que lo hace la inmunosupresión, siendo más habitual su diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad, aunque también pueden representar la forma de inicio de la misma. En su patogenia están implicados el estado de inmunosupresión y virus con capacidad de transformación linfoide, como el VEB y el VHH-8. Las entidades más frecuentes son el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células



► **Figura 17.**
Inflamación nasal en un linfoma *natural killer* de tipo nasal.



► **Figura 18.** Corte de resonancia magnética en el que se aprecia la afectación parenquimatosa en un linfoma no Hodgkin cerebral.

grandes B, y con mucha más frecuencia que en la población general se diagnostican algunas entidades como el linfoma cerebral primario (**fig. 18**), el de cavidades o el plasmablastico. Las características clínicas son similares a las de la población con VIH negativo, y son más frecuentes los estadios avanzados con afectaciones extraganglionares, sobre todo del tubo digestivo, y los síntomas B. Los factores pronósticos más importantes son el IPI, el recuento de linfocitos CD4 ($< 100/\mu\text{l}$) y la carga viral. Desde la introducción del

tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de estos linfomas ha disminuido significativamente y actualmente se pueden ofrecer los mismos tratamientos que se emplean en la población inmunocompetente, con lo que se obtienen resultados similares en igualdad de factores pronósticos. Es imprescindible un manejo preventivo de las posibles infecciones oportunistas, especialmente incidentes en esta población (*Pneumocystis*, citomegalovirus, *Toxoplasma*, criptococo, etc.).

Otras entidades actualmente reconocidas, como las neoplasias histiocíticas y dendríticas, serán consideradas en el capítulo 21, correspondiente al sistema mononuclear fagocítico.

TRATAMIENTO

Para la elección del tratamiento en los LNH se deben considerar la histología, la extensión del linfoma y otros factores pronósticos (IPI, FLIPI, MIPI), así como el estado general y la edad del paciente. En la **tabla XII** se resumen de forma esquemática las opciones terapéuticas que se contemplan en los linfomas indolentes y agresivos.

En general, se utiliza la quimioinmunoterapia con distintas combinaciones de agentes citostáticos y anticuerpos monoclonales, aunque el desarrollo futuro pasa por la progresiva incorporación de agentes dirigidos a dianas terapéuticas que, al ser más específicos, incrementarán su eficacia disminuyendo la toxicidad (**tabla XIII**; véase capítulo 23).

Dada la diseminación errática de estos linfomas, el tratamiento local con radioterapia únicamente está indicado en los linfomas indolentes muy localizados, en dosis de 35-45 Gy; aunque también se contempla la radioterapia como terapia adyuvante y tras la quimioterapia en los pacientes con masas voluminosas (> 10 cm) en el momento del diagnóstico o con sospecha de enfermedad residual.

Linfomas indolentes

En este apartado resumiremos el tratamiento del prototipo del linfoma indolente, el linfoma folicular.

Como hemos comentado anteriormente, la radioterapia es el tratamiento indicado en los estadios localizados con poca masa tumoral (I-II y ganglios < 5 cm), con el que se logra un 45-50% de su-

pervivencia libre de enfermedad a los 10 años. Es importante detectar estos pacientes, pues son minoritarios (15%).

En los pacientes con estadios avanzados el tratamiento indicado es sistémico, pero dado que no existe un tratamiento curativo, que la evolución es variable en cada caso y que puede existir regresión espontánea hasta en el 25% de los casos, se recomienda un periodo de observación tras el diagnóstico. El tratamiento está indicado en los pacientes sintomáticos, con masa tumoral voluminosa o signos de progresión de la enfermedad. Aunque existen varias opciones disponibles (**tablas XII y XIII**), los esquemas más empleados combinan el rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP) o bendamustina, dependiendo de las características individuales de los pacientes y de las preferencias y experiencia del centro. Con todos ellos se obtienen tasas elevadas de remisión completa, pero el linfoma suele recaer en el plazo de 2 a 4 años (cuanto mayor es la intensidad de la quimioinmunoterapia, mayor es la duración de la remisión). Tras una segunda línea de tratamiento, el linfoma suele responder nuevamente, pero la duración de la remisión es cada vez más corta, por lo que cada vez se utiliza con más frecuencia una terapia de mantenimiento tras alcanzar la primera remisión. En este sentido, se ha demostrado un aumento de la supervivencia al emplear un mantenimiento a base de interferón (IFN) o de rituximab, habiéndose extendido el uso de este último por su mejor tolerancia.

Otro agente empleado como tratamiento de consolidación de la respuesta tras la quimioterapia es la radioinmunoterapia (RIT). En la RIT se une al anticuerpo monoclonal un isótopo radiactivo (itrio 90), que actúa sobre las células dia-

Tabla XII. Opciones terapéuticas en los linfomas no Hodgkin

Linfomas indolentes	Linfomas agresivos
<ul style="list-style-type: none"> • Vigilancia expectante • Radioterapia (enfermedad localizada) • Quimioterapia: CVP, CHOP • Análogos de las purinas (fludarabina, 2-CDA) • Inmunoterapia: IFN, anti-CD20 rituximab • Quimioinmunoterapia: R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina (para los B) • Radioinmunoterapia (anti-CD20 conjugado con itrio 90) • Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos • Experimental: R-lenalidomida, R-ibrutinib, R-idelalisib, nivolumab, venetoclax, combinaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia: CHOP • Quimioinmunoterapia: R-CHOP (para los B) • Quimioterapia intensiva: hiper-CVAD/metotrexato, citarabina; (p. ej., para Burkitt, linfoblástico, del manto) • Tratamiento de rescate en recidivas (R-ESHAP, R-DHAP, R-IFE, etc.) y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos • Experimental: trasplante alogénico, R-lenalidomida, nivolumab, inmunoterapia con CAR-T cells

2-CDA: cladribina; CHOP: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona; CVP: ciclofosfamida, vincristina y prednisona; DHAP: dexametasona, citarabina y cisplatino; ESHAP: etopósido, cisplatino, citarabina y metilprednisolona; hyper-CVAD: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona; IFE: ifosfamida y etopósido; IFN: interferón; R: rituximab.

na a las que previamente se ha fijado el monoclonal.

El tratamiento de los linfomas de la zona marginal, habitualmente muy localizados, difiere de lo comentado anteriormente. En el linfoma gástrico, los casos localizados en la mucosa son tratados con antibióticos para erradicar el *Helicobacter pylori*, y suelen alcanzar remisiones completas tras la erradicación del germen. Los casos que recaen o con mayor penetración de la pared gástrica son tratados bien con radioterapia local o con anti-CD20, si hay contraindicación para la radioterapia. En el caso del linfoma esplénico, la esplenectomía logra prolongados tiempos de remisión, aunque también se han observado buenas respuestas con rituximab.

El principal representante de los linfomas indolentes de células T es la micosis fungoide, cuyo tratamiento corresponde al

ámbito de la Dermatología hasta que se hace invasivo. En el momento del diagnóstico no siempre es necesario iniciar tratamiento, y es posible adoptar una actitud expectante. Cuando es necesario tratar, y las lesiones cutáneas son localizadas y se encuentran en fase de placa, se utilizan tratamientos tópicos (corticoides, mostaza nitrogenada, carmustina), fototerapia con psoraleno con luz ultravioleta (PUVA) o radioterapia superficial (local o baño de electrones). Cuando las lesiones siguen siendo placas pero diseminadas o aparecen lesiones tumorales, se aconsejan tratamientos sistémicos con IFN alfa, retinoides o inhibidores de la interleucina (IL) 2 con o sin fototerapia o radioterapia, y si estos fracasan, se utilizan antraciclinas liposomales, análogos de las purinas, gemcitabina o CHOP. En los casos de eritrodermia generalizada y leucemización, los tratamientos mencionados tienen carácter paliativo.

Tabla XIII. Algunos esquemas de poliquimioterapia para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin

	Dosis/m²	Días	Frecuencia
CVP* Ciclofosfamida Vincristina Prednisona	400 mg i.v. 1,4 mg (máx. 2 mg) i.v. 100 mg v.o.	1.º al 5.º 1.º 1.º al 5.º	Cada 3 semanas
CHOP Ciclofosfamida Adriamicina Vincristina Prednisona	750 mg i.v. 50 mg i.v. 1,4 mg i.v. (máx. 3 mg) 100 mg v.o. (dosis total)	1.º 1.º 1.º 1.º al 5.º	Cada 2 o 3 semanas
R-CHOP Rituximab CHOP	375 mg i.v.	1.º	Cada 2 o 3 semanas
ESHAP* VP-16 Cisplatino Metilprednisona Citarabina	40 mg i.v. 25 mg i.v. 500 mg i.v. 2 g i.v.	1.º al 4.º 1.º al 4.º 1.º al 4.º 5.º	Cada 3 o 4 semanas
ICE* Ifosfamida VP-16 Carboplatino	2 g i.v. 75 mg i.v. 350 mg i.v.	1.º al 3.º 1.º al 3.º 1.º al 3.º	Cada 2 o 3 semanas
R-bendamustina Rituximab Bendamustina	375 mg i.v. 90 mg i.v.	1.º 1.º y 2.º	Cada 4 semanas
FMD* Fludarabina Mitoxantrona Dexametasona	25 mg i.v. 10 mg i.v. 20 mg i.v.	1.º al 3.º 1.º 1.º al 3.º	Cada 4 semanas

*Estos esquemas suelen también asociarse al rituximab, en los linfomas B.

Actualmente, una nueva familia de fármacos, los inhibidores de las deacetilasas de histonas, están siendo utilizados en fases avanzadas con buenos resultados.

Linfomas agresivos

Hasta hace poco tiempo el tratamiento estándar de los linfomas agresivos B

en estadios avanzados era el esquema CHOP administrado cada 21 días hasta completar 6-8 ciclos (**tabla XIII**). Esta combinación es de fácil manejo y aceptable toxicidad, e incluye los dos fármacos más activos en estos linfomas, la ciclofosfamida y, sobre todo, la adriamicina o doxorubicina. Actualmente, al régimen CHOP se ha incorporado el rituximab

(R-CHOP), un anticuerpo monoclonal específico frente al antígeno CD20 expresado intensamente por las células B maduras (véase capítulo 23). El R-CHOP ha mejorado significativamente la supervivencia sin incrementar la toxicidad, por lo que se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento. Con este esquema se consiguen tasas de supervivencia que oscilan entre el 94% y el 55% en los pacientes con IPI de bajo y alto riesgo, respectivamente. Una secuencia más intensa de R-CHOP (administrado cada 14 días en lugar de cada 21 días) podría ser de utilidad en casos de alto riesgo de fracaso terapéutico, aunque no se ha demostrado claramente su beneficio en relación a la toxicidad.

En los estadios localizados (I y II) de los linfomas agresivos, no es suficiente un tratamiento local con radioterapia, como ocurre en el linfoma folicular, y es necesario administrar quimioterapia para tratar la posible enfermedad oculta más allá del área detectada. El tratamiento considerado estándar ha sido la administración de 3-6 ciclos de CHOP, seguido de radioterapia local sobre el área afectada, aunque recientemente, con el uso de R-CHOP y un adecuado seguimiento de la enfermedad residual con PET-TC, se está cuestionando la necesidad de la radioterapia.

Para obtener la máxima eficacia de la poliquimioterapia es muy importante ajustarse a los tiempos y a las dosis de los fármacos. Anteriormente se tenían que demorar o ajustar las dosis el tiempo necesario para que se produjera la recuperación de las cifras hematológicas. En este sentido, el tratamiento de soporte con el factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF) facilita la administración correcta de la quimioterapia, al inducir una recuperación más precoz de las cifras leucocitarias. Esta y otras medidas de soporte adicionales se exponen en el capítulo 23.

Al hablar del esquema R-CHOP como estándar en los linfomas agresivos, nos referimos fundamentalmente al subtipo más frecuente, el linfoma difuso de células grandes B. Otras entidades como el linfoma de células del manto, el de Burkitt y los linfomas agresivos T se tratan de manera diferente, pues con este esquema los resultados son claramente inferiores a los que se obtienen en el difuso de célula grande B. En el linfoma linfoblástico B o T se emplean los mismos esquemas que en las leucemias linfoblásticas agudas, que se exponen en el capítulo 11.

En el linfoma de células del manto, si el paciente tiene menos de 60 años, está indicado utilizar regímenes de quimioinmunoterapia más intensivos, que incluyan dosis altas de citarabina, y, en caso de respuesta, es práctica habitual iniciar terapia de consolidación con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Con este tratamiento se logran remisiones en el 80-90% de los pacientes. En los de edad avanzada, que no pueden tolerar tratamientos intensivos, el R-CHOP es una buena opción. En este grupo de pacientes, la inclusión del bortezomib en sustitución de la vincristina ha mejorado los resultados en comparación al esquema R-CHOP estándar, en pacientes no candidatos a terapias más intensivas.

En el linfoma de Burkitt, dado su alto índice de replicación, se utilizan regímenes que incluyen dosis altas de agentes alquilantes (como la ciclofosfamida) y fármacos que atraviesan la barrera hemoencefálica (metotrexato, citarabina), con objeto de tratar y/o prevenir la enfermedad a nivel del sistema nervioso central. El tratamiento de este linfoma es una urgencia médica, y es especialmente importante realizar una adecuada profilaxis del síndrome de lisis tumoral (véase capítulo 23).

En los linfomas T/NK, mayoritariamente agresivos, el tratamiento con CHOP es insuficiente porque casi el 50% de los pacientes progresan durante el mismo y la supervivencia a 5 años disminuye al 20-30%. Por este motivo, se suele añadir etopósido al régimen CHOP (CHOEP) y está indicado el TAPH, así como la introducción de nuevos agentes como la gemcitabina, la L-asparaginasa, el anti-CD52 (alemtuzumab) y otros fármacos experimentales que han demostrado una mayor eficacia antitumoral que los agentes tradicionales.

TRATAMIENTO DE LAS RESISTENCIAS Y RECIDIVAS

Los pacientes con resistencia primaria al tratamiento tienen un pronóstico muy adverso y su esperanza de vida se acorta significativamente. Los linfomas agresivos en esta situación son candidatos a tratamientos dentro de estudios experimentales. En los indolentes hay más oportunidades y se utilizan los tratamientos de segunda línea, aunque los porcentajes de éxito son significativamente menores que los obtenidos en los pacientes que recaen tras una respuesta inicial.

Tanto en los linfomas indolentes como en los agresivos, la probabilidad de obtener un rescate satisfactorio es mayor cuanto mayor es el tiempo que la enfermedad ha estado en remisión tras el tratamiento de primera línea.

En los linfomas indolentes es relativamente fácil obtener una nueva remisión con esquemas de quimioterapia que contengan análogos de las purinas (se emplea fundamentalmente la fludarabina) o bendamustina si no se han empleado en primera línea, e incluso con el mismo tratamiento inicial si la primera remisión ha sido de larga duración (más de 12 meses). Hay que considerar, no obstante, que si se alcanza la segun-

da remisión, su duración será más corta que la inicial, y será aconsejable algún tratamiento de mantenimiento. En el linfoma folicular se ha demostrado que la terapia de mantenimiento con rituximab durante 18-24 meses prolonga significativamente la duración de la remisión.

En los linfomas agresivos que recaen se emplean esquemas de quimioterapia que incluyen citostáticos distintos a los empleados en primera línea, como los derivados del platino (carboplatino, cisplatino, oxaliplatino), la ifosfamida, la citarabina, el etopósido, la gemcitabina o la carmustina (**tabla XIII**). Con la quimioterapia de rescate más del 50% de los pacientes alcanzan algún grado de respuesta (pacientes quimiosensibles), pero suele ser transitoria y menos del 10% sobreviven a largo plazo. Por ello, en estos casos está indicada la administración de dosis altas de quimioterapia/radioterapia con rescate de progenitores autólogos (TAPH). Con esta estrategia se logra una supervivencia en torno al 30%, con una mortalidad tóxica inferior al 10%. Los pacientes sin respuesta al tratamiento de rescate (quimiorresistentes) no tienen indicación de trasplante autólogo.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

La generación de diversos anticuerpos monoclonales dirigidos frente a antígenos identificados en la superficie de los linfocitos ha abierto una nueva dimensión para el tratamiento de los linfomas. Desde la aparición del anti-CD20 (rituximab) y del anti-CD52 (alemtuzumab), ya incorporados a la práctica clínica habitual, se están investigando con resultados prometedores nuevos anticuerpos, tales como el anti-CD22, el anti-CD30, el anti-IL-2 e incluso nuevas moléculas anti-CD20 (obinutuzumab), solos o asociados a agentes citotóxicos.

Dada la importancia del micromedioambiente y de la respuesta inmune del paciente en la patogenia del linfoma, se están desarrollando anticuerpos dirigidos frente a macrófagos (anti-CD80 o galiximab) y frente al factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF o bevacizumab), con resultados desalentadores en el linfoma. Actualmente se está estudiando el empleo de inmunomoduladores (como lenalidomida), fármacos dirigidos a la vía de señalización del receptor de células B, como ibrutinib (inhibidor de la tirosinasa de Bruton) o idelalisib (inhibidor de PI3K), así como vacunas antiidiotipo. También se estudian nuevos anticuerpos dirigidos a bloquear la proteína que bloquea la muerte celular programada o PD-1 (nivolumab) y su ligando, que desbloquean la respuesta de los linfocitos T citotóxicos frente a las células tumorales.

Otros fármacos en estudio son los inhibidores de las deacetilasas de histo-

nas. Estos agentes aumentan la acetilación del ADN, induciendo su activación y permitiendo la transcripción de los genes supresores de tumor, la activación de apoptosis y la diferenciación celular.

Finalmente, el trasplante de donante familiar o no relacionado compatible (trasplante alogénico) es una opción de tratamiento experimental en los LNH, restringido a situaciones más allá de la primera recaída, aunque planteable de forma individualizada en pacientes jóvenes con enfermedad quimiosensible que tengan la médula afectada o en aquellos en los que, por diferentes motivos, no sea posible realizar el trasplante autólogo.

Agradecimientos

La autora de este capítulo agradece a la Dra. Ana García Noblejas, médico adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, su inestimable colaboración.

19

DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. MIELOMA MÚLTIPLE

A. Alegre Amor, J. J. Lahuerta Palacios

Introducción. Inmunoglobulinas: estructura y función. Síntesis de las inmunoglobulinas. Mieloma múltiple

INTRODUCCIÓN

Se denominan *discrasias de células plasmáticas* o *gammapatías monoclonales* un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de las células que normalmente se encargan de la síntesis de inmunoglobulinas. En la mayoría de los casos esto se acompaña de la producción de una inmunoglobulina homogénea o componente monoclonal (CM). El espectro de estas enfermedades es amplio y abarca desde trastornos de curso muy indolente que no requieren tratamiento, como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), al mieloma múltiple (MM), que tiene mayor masa tumoral y una evolución más agresiva que en muchas ocasiones precisa tratamiento.

INMUNOGLOBULINAS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

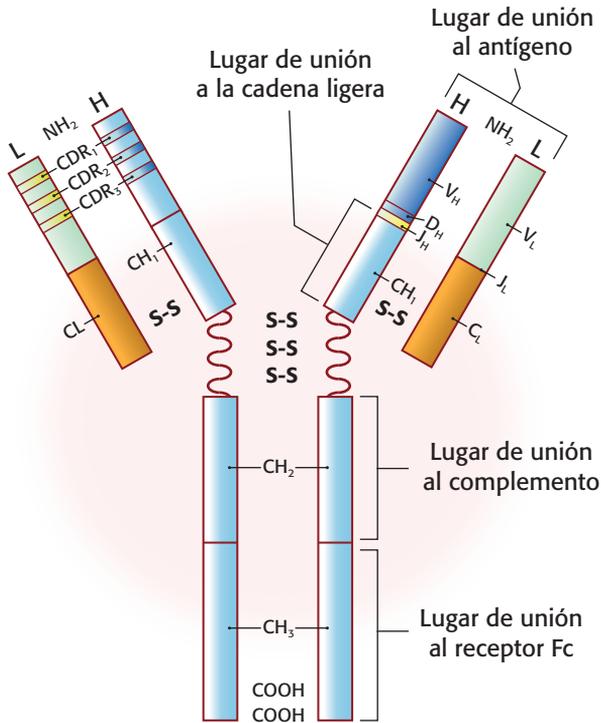
Las inmunoglobulinas son glicoproteínas con actividad de anticuerpo, secretadas fundamentalmente por las células plasmáticas. También se denominan

gammaglobulinas por su propiedad de emigrar en la región gamma al realizar la electroforesis del suero, aunque también pueden emigrar en la región beta o alfa₂.

Los anticuerpos son las moléculas elementales de la inmunidad humoral. Su función primaria es la unión específica al antígeno con el fin de destruirlo. Se llama *antígeno* a cualquier sustancia capaz de inducir una respuesta inmune específica, y es la interacción específica entre anticuerpo y antígeno la que define a este último como tal.

Todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica formada por dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas (L) y dos cadenas polipeptídicas pesadas idénticas (H), unidas entre sí por enlaces disulfuro (**fig. 1**). A su vez, tanto las cadenas pesadas como las ligeras tienen dos regiones bien definidas:

- *Región constante (CL) o fracción cristalizable (Fc)*. Corresponde al segmento carboxiterminal (COOH) de la cadena peptídica constituida por un solo dominio en la cadena ligera y varios (CH₁, CH₂, CH₃) en la cadena pe-



► **Figura 1.** Estructura básica de las inmunoglobulinas, formada por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas, unidas por puentes disulfuro. Las áreas irregulares en las regiones variables son los segmentos hipervariables (véase explicación en el texto).

sada. En estos últimos reside la acción biológica efectora del anticuerpo: los lugares de unión al complemento y a los receptores de macrófagos y otras células del sistema inmune.

- **Región variable o fracción de unión al antígeno (Fab).** Corresponde al segmento aminoterminal (NH_2). Está formada por un único dominio tanto en las cadenas ligeras (V_L) como en las pesadas (V_H). Es en esta región donde se produce la unión con el antígeno. La multiplicidad de anticuerpos se debe a la gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos en pequeños subsegmentos llamados *regiones hipervariables*.

La mayoría de las inmunoglobulinas son monómeros de esta unidad básica, pero algunas son polímeros constituidos por dos (IgA) o cinco unidades (IgM).

Se diferencian cinco clases o isotipos de inmunoglobulina según el tipo de cadena pesada: IgG (γ), IgA (α), IgM (μ), IgD (δ), IgE (ϵ). En la **tabla I** se enumeran sus distintas propiedades estructurales y funcionales. Cada molécula de inmunoglobulina posee dos cadenas ligeras idénticas kappa (κ) o lambda (λ), pero nunca una de cada clase. También se han reconocido cuatro subclases de IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) y dos de IgA (IgA₁, IgA₂).

La IgG supone el 80% del total de las inmunoglobulinas del plasma, siendo el

Tabla I. Propiedades de las inmunoglobulinas

Inmunoglobulinas	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Cadena pesada	Gamma (γ)	Alfa (α)	Mu (μ)	Delta (δ)	Épsilon (ϵ)
Subclases	IgG ₁ , IgG ₂ IgG ₃ , IgG ₄	IgA ₁ , IgA ₂			
Cadena ligera	K o λ	K o λ	K o λ	K o λ	K o λ
Coefficiente de sedimentación	7 S	7 S	19 S	7 S	8 S
Peso molecular	150.000	170.000	900.000	180.000	200.000
Concentración sérica (mg/dl)	700-1.500	140-400	50-200	0-40	0,03
Vida media (días)	21	6	5	3	2
Fracción intravascular	45 %	40 %	80 %	75 %	50 %
Unidad básica estructural	Monómero	Monómero Dímero	Pentámero	Monómero	Monómero
Fija complemento	Sí	No	Sí	No	No
Cruza la placenta	Sí	No	No	No	No

principal efector de la respuesta inmune secundaria. La mayoría de los anticuerpos frente a bacterias y virus son de tipo IgG. Al ser la única capaz de atravesar la placenta, es responsable de la inmunidad pasiva fetal.

La IgA supone el 13% del total de las inmunoglobulinas; existe en el plasma en forma de monómero o dímero. La forma dimérica de la IgA es el principal anticuerpo de las secreciones exocrinas (saliva, lágrimas y secreciones de los aparatos gastrointestinal, respiratorio y urinario). Posee un polipéptido adicional o pieza secretoria, sintetizado por las células epiteliales locales, que facilita el transporte de la inmunoglobulina a través de las membranas y la hace más resistente a la digestión enzimática.

La IgM sérica está compuesta por la unión de cinco monómeros unidos mediante puentes disulfuro entre las regiones Fc y la glicoproteína denominada *cadena J*. Tiene un peso molecular de 900.000 daltons, muy superior al de las otras inmunoglobulinas; por ello está preferentemente confinada al compartimento intravascular, siendo el anticuerpo predominante en la respuesta inmunológica primaria. Existe una forma monomérica de IgM, que se expresa en la superficie de los linfocitos B y actúa como un receptor clave para iniciar la respuesta inmune.

La IgD se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma y en la membrana de la mayoría de los linfocitos B. Actúa como receptor de antígenos de superficie.

La IgE interviene en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (urticaria, anafilaxis, asma aguda) provocada por la degranulación de los mastocitos, a los que se une mediante el fragmento Fc. Se eleva en las infecciones por parásitos y en los pacientes alérgicos.

SÍNTESIS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Como consecuencia del estímulo antigénico, los linfocitos B comienzan un proceso de transformación que acaba en la célula plasmática (véase *fig. 1, capítulo 16*). Aunque la mayoría de las inmunoglobulinas se sintetizan en las células plasmáticas, la producción puede comenzar en estadios previos de la diferenciación del linfocito B.

El sistema linfoide contiene gran número de líneas celulares o clones, la mayoría en estado latente, cada uno de los cuales está programado para sintetizar su propia molécula de inmunoglobulina. Normalmente, la exposición a un patógeno estimula varios de estos clones de linfocitos B, cada uno de los cuales sintetiza su inmunoglobulina específica, dando lugar a una mezcla heterogénea de anticuerpos, es decir, policlonal. Por el contrario, si un solo clon prolifera, se produce una inmunoglobulina homogénea o monoclonal, a la cual se denomina *componente monoclonal* o *componente M*. Es el caso de las gammopatías monoclonales, que se estudian a continuación.

MIELOMA MÚLTIPLE

El MM, mielomatosis o enfermedad de Kahler es una proliferación neoplásica de células plasmáticas, caracterizada por la acumulación clonal de células plasmáticas atípicas en la médula ósea, la existencia de una proteína o CM detectable en el suero y/o la orina, y la presencia

de daño tisular; se entienden como tal las alteraciones clínicas o analíticas de órganos típicamente afectados en esta patología.

Es la neoplasia hematológica más frecuente tras el linfoma no Hodgkin. Su incidencia se estima en torno a cuatro casos por cada 100.000 habitantes/año, y el doble en sujetos de raza negra, siendo similar en ambos sexos. Es más frecuente en personas mayores de 50 años (la mediana de edad de presentación es 65 años, tan solo el 15% de los casos tienen menos de 50 años). Actualmente se sabe que la mayoría de casos han tenido una GMSI previa.

Aproximadamente el 60% de los mielomas son IgG, el 20% IgA y el 15% mielomas de cadenas ligeras.

Etiopatogenia

La etiología del MM no es conocida. Se han identificado factores predisponentes genéticos (mayor incidencia en hermanos de pacientes y en sujetos de raza negra) y ambientales (irradiación ionizante con un periodo de latencia de 10-15 años desde la exposición).

La célula neoplásica predominante en el MM es la célula plasmática madura. En la patogenia intervienen factores que afectan a la célula plasmática y al microambiente medular.

En su transformación maligna, la célula plasmática sufre una serie escalonada de episodios oncogénicos que comienzan con traslocaciones en los genes de las inmunoglobulinas, lo que determina un estado de inestabilidad genética y, finalmente, el desarrollo de mutaciones somáticas, que son las responsables del fenotipo tumoral. En el proceso de transformación maligna de las células plasmáticas intervienen traslocaciones primarias del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGH), la delección del

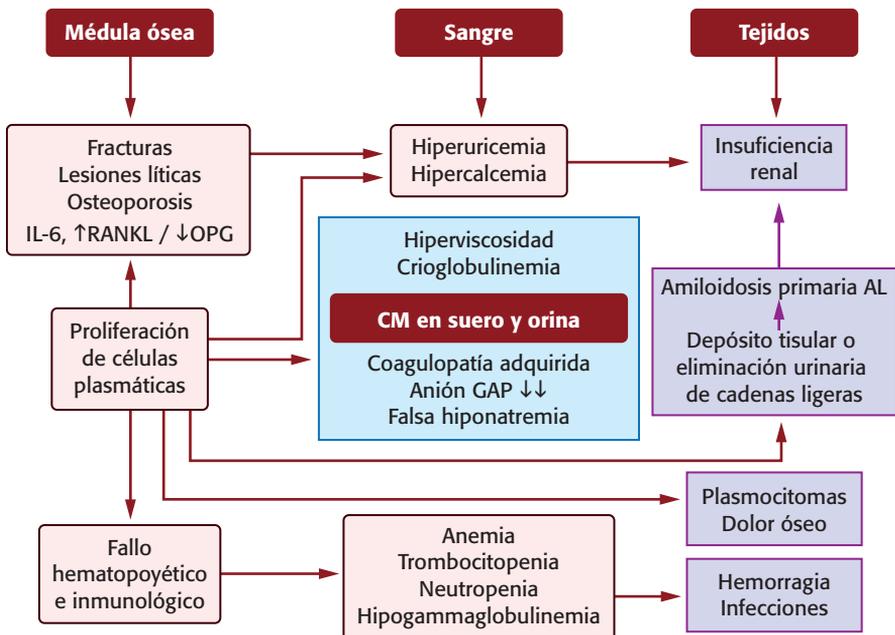
cromosoma 13 –del(13q14)–, la ganancia génica de la región 1q21 y la disregulación de ciertos oncogenes como *H-ras*, *c-myc* y *BCL-2*. Pueden producirse también deleciones en el cromosoma 17p13 que afectan al gen supresor *p53*. Esta última alteración conlleva un mal pronóstico.

Pero para la supervivencia y expansión del clon maligno es fundamental su interacción con el estroma medular. La adhesión de las células plasmáticas a las células del estroma favorece la producción por parte de estas últimas de citoquinas como la interleucina 6 (IL-6) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que ponen en marcha mecanismos de proliferación celular (particularmente la IL-6), inhibición de la apoptosis y angiogénesis. Por otra parte, la interacción de la célula plasmática neoplásica con el estroma favorece la producción de factores de activación osteoclástica (ligan-

do de RANK o RANKL) y DKK1, que suprime la actividad osteoblástica. También disminuye la producción del inhibidor de RANKL, la osteoprotegerina (OPG), lo que provoca un desbalance en el eje RANKL/OPG, que resulta en un aumento de la osteoclastogénesis y en la disminución de la osteoblastogénesis, que son los responsables de las lesiones osteolíticas que presentan estos pacientes.

Las consecuencias fisiopatológicas del acúmulo de células plasmáticas malignas son las siguientes (**fig. 2**):

- *Infiltración de la médula ósea*, con desarrollo de insuficiencia medular y la subsiguiente pancitopenia periférica.
- *Infiltración de otros órganos y tejidos*, a veces en forma de tumores de células plasmáticas denominados *plasmocitomas*, que pueden



► **Figura 2.** Fisiopatología de las manifestaciones del mieloma múltiple.

CM: componente monoclonal; IL: interleucina; OPG: osteoprotegerina; RANKL: ligando de RANK.

estar localizados en un solo hueso (plasmocitoma óseo solitario) o fuera de la médula ósea (plasmocitoma extramedular).

- *Liberación de los productos sintetizados por las células mielomatosas*, que pueden ser:
 - Una inmunoglobulina completa. En contraste con las inmunoglobulinas normales policlonales, esta poseerá una sola clase de cadena pesada y una sola clase de cadena ligera, ya que es sintetizada por un solo clon de células plasmáticas; de ahí su denominación de *inmunoglobulina monoclonal*, *paraproteína monoclonal* o *componente monoclonal*. Es disfuncional, por lo que no protege frente a patógenos infecciosos.
 - Una inmunoglobulina completa más un exceso de cadenas ligeras. Es la situación más común. Por su bajo peso molecular, las cadenas ligeras atraviesan el filtro glomerular y producen daño renal. La presencia de las cadenas ligeras en la orina es la llamada *proteinuria de Bence Jones*. Las cadenas ligeras también pueden depositarse en los tejidos íntegros o parcialmente catabolizadas en forma de amiloide (véase capítulo 20).
 - En el 15% de los mielomas las células neoplásicas segregan solo cadenas ligeras. Se denominan *mieloma de cadenas ligeras* o *mieloma Bence Jones*.
 - Diferentes citocinas, fundamentales en la patogenia del comportamiento de la célula maligna y que modifican el balance osteólisis/osteosíntesis hacia la osteólisis (RANKL/OPG). Como consecuencia de ello, se produce una grave destrucción del hueso e hipercalcemia.

- *Disminución de la síntesis de inmunoglobulinas normales* (inmunoparesia), que determina un aumento del riesgo de infección.

Clínica

Forma de comienzo

El dolor óseo es la manifestación inicial en aproximadamente el 80% de los pacientes. Tiene características mecánicas y se localiza predominantemente en el esqueleto axial: columna y costillas, pelvis y raíz de las extremidades. Ejemplos típicos son el dolor en la columna por aplastamiento vertebral o la fractura de cadera, que se manifiesta como dolor agudo e impotencia funcional y que a menudo se produce con mínimos traumatismos (fractura patológica).

La debilidad y la astenia son frecuentes, y están asociadas al síndrome anémico y a la deshidratación secundaria a las alteraciones del túbulo renal proximal.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las infecciones de repetición y los síntomas derivados de la insuficiencia renal, hipercalcemia u otras complicaciones (véase más adelante). Ocasionalmente, la forma de presentación es una paraplejía secundaria a la compresión de la médula espinal por un plasmocitoma extradural, lo que se ha de considerar una urgencia hematológica.

No todos los MM presentan sintomatología clínica y su sospecha diagnóstica es consecuencia de los hallazgos analíticos relacionados con la enfermedad, como anemia, hipercalcemia, aumento de la creatinina o la presencia de un CM.

La exploración física con frecuencia es normal, siendo la palidez y el dolor óseo a la presión los signos más comunes. Las visceromegalias son raras y aparecen en menos del 20% de los pacientes. No es infrecuente el hallazgo de tumores for-

mados por masas de tejido mielomatoso en cualquier hueso, pero especialmente en las costillas y en el cráneo (plasmocitomas óseos), o en tejidos blandos (plasmocitomas extramedulares). Tienen un tamaño variable, y habitualmente son de consistencia firme y dolorosos. La exploración neurológica puede descubrir una cialgia o una paraparesia espástica si hay compresión medular por un plasmocitoma.

Menos común es la diátesis hemorrágica, que se manifiesta por epistaxis o púrpura petequeal.

Complicaciones

En el MM pueden desarrollarse múltiples complicaciones, siendo las más relevantes las que se detallan a continuación.

Insuficiencia renal

Se presenta en el 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico o durante su evolución, pudiendo ser la causa de muerte hasta en el 20% de los casos. La etiología es multifactorial, siendo la excreción de cadenas ligeras un factor crítico (**fig. 2**). El tipo de daño renal está determinado, principalmente, por las características innatas de la cadena ligera monoclonal así como por la localización del lugar donde se depositan (túbulo, espacio intersticial, glomérulo, vasos). El tipo de daño renal es independiente de la concentración de las cadenas ligeras o del volumen tumoral, de forma que puede aparecer tanto en el MM activo o en el MM indolente como en la GMSI, aunque debido a la concentración de cadenas ligeras es más frecuente en el MM sintomático. De forma característica las cadenas ligeras libres filtradas a través del glomérulo son normalmente reabsorbidas y degradadas por el sistema lisosomal;

sin embargo, el exceso de cadenas ligeras puede exceder la capacidad de reabsorción del túbulo proximal originando un exceso en el túbulo distal, lo que da lugar a una tubulopatía por depósito de cadenas ligeras (*cast nephropaty*). El examen microscópico de la biopsia renal revela densos cilindros proteicos acompañados de células gigantes.

Otros factores que contribuyen al desarrollo del riñón del mieloma son la hipercalemia, la hiperuricemia, el depósito de amiloide, la infiltración del riñón por células plasmáticas, la deshidratación y las infecciones urinarias de repetición. Una ingesta adecuada de líquidos (> 3 l/día) es obligada en el manejo de los pacientes con mieloma y mejora la nefropatía inicial en la mayoría de los casos.

Fracturas patológicas

Suelen ser adyacentes a grandes lesiones osteolíticas en los huesos largos. Las fracturas vertebrales múltiples o las costales, secundarias a osteoporosis, pueden también ocurrir en el transcurso de la enfermedad. Su resolución suele ser complicada y requerir asistencia quirúrgica por el elevado riesgo de fracaso de la consolidación. En aplastamientos vertebrales únicos o no muy extensos, la cifoplastia (cimentación ósea externa) es una práctica recomendable que estabiliza la fractura y alivia el dolor.

Infecciones de repetición

Es la principal causa de muerte en el mieloma (50% de los pacientes). Son consecuencia de la inmunosupresión global humoral y celular: la disminución de las inmunoglobulinas normales conlleva un déficit de la opsonización, pero además existen profundos trastornos de la inmunidad celular por la secreción de citocinas. Dicha situación se agrava por la neutro-

penia secundaria al tratamiento mielosupresor. Las infecciones más frecuentes son las neumonías (50%), seguidas de las del tracto urinario (30%) y las bacteriemias. Hasta hace poco predominaban los gérmenes grampositivos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*), pero actualmente más de la mitad son debidas a gérmenes gramnegativos. Se ha de tratar enérgicamente cualquier sospecha de infección con agentes de amplio espectro. La reactivación del virus de la varicela zóster también es frecuente, especialmente en lo pacientes tratados con bortezomib, por lo que se recomienda hacer profilaxis.

Hipercalcemia

Secundaria a la resorción ósea, origina náuseas, vómitos, estreñimiento, diabetes insípida nefrogénica (con poliuria, poliuria y deshidratación) y encefalopatía (somnia, irritabilidad, convulsiones). Como veremos más adelante, el tratamiento se basa en la hidratación, bisfosfonatos y esteroides.

Complicaciones neurológicas

La más frecuente es la radiculopatía secundaria a la compresión radicular por un plasmocitoma o por aplastamiento vertebral. De especial urgencia es el cuadro de compresión de la médula espinal. Los plasmocitomas pueden destruir la vértebra, invadir el espacio extradural y producir compresión medular, generalmente a nivel lumbosacro. Este cuadro se inicia con dolor, que aumenta con el reposo, y posteriormente se observa debilidad motora, déficit sensitivo e incontinencia. Es una urgencia médico-quirúrgica en la que la demora del tratamiento puede ocasionar una paraplejía irreversible. Si existe sospecha clínica, es obligado solicitar una resonancia magnética (RM) urgente e iniciar tratamiento con esteroi-

des (dexametasona en dosis de 8 mg/8 horas por vía intravenosa). Menos comunes son las polineuropatías, que suelen asociarse al depósito de amiloide o al síndrome denominado POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, CM y trastornos en la piel). En esta entidad las lesiones óseas son osteoscleróticas. El tratamiento es similar al del MM.

Amiloidosis primaria AL

Se desarrolla en el 10% de los pacientes con mieloma, como consecuencia del depósito tisular de las cadenas ligeras. Es más frecuente en los mielomas IgA con cadenas ligeras lambda. Cursa con insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, neuropatía, síndrome del túnel carpiano y visceromegalias, entre otros signos clínicos. El diagnóstico debe descartarse mediante la punción-biopsia de grasa subcutánea o la biopsia de mucosa oral o rectal, donde se apreciará birrefringencia verde para la tinción rojo Congo. El tratamiento de la amiloidosis es el mismo que el del MM, incluyendo un autotrasplante, especialmente si se obtiene remisión completa (véase capítulo 20).

Síndrome de hiperviscosidad

Puede aparecer en los casos con elevados niveles de CM. Se manifiesta por alteraciones del sistema nervioso central, congestión vascular pulmonar, insuficiencia cardíaca y daño renal (véase capítulo 20). Es más común en los mielomas IgA, por la tendencia de esta inmunoglobulina a formar polímeros. También puede ocurrir en los raros casos de MM IgM, una inmunoglobulina pentamérica de alto peso molecular y distribución intravascular. Suele asociarse a una mayor incidencia de sangrado. En algunos casos se precisa plasmaféresis con el objeto de reducir los niveles de inmunoglobulinas séricas.

Datos de laboratorio

Hemograma

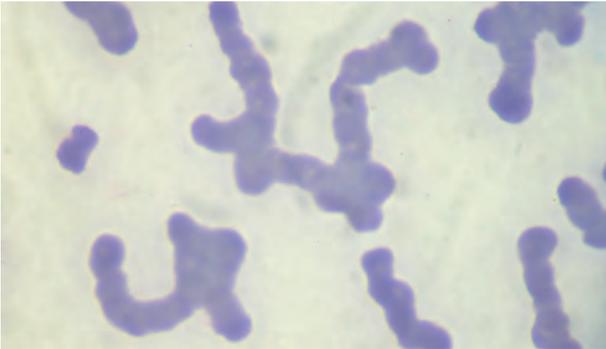
El hallazgo más frecuente es la anemia normocítica y normocrómica. En estadios avanzados de la enfermedad se desarrolla una pancitopenia global por infiltración medular masiva. La anemia tiene un origen multifactorial (infiltración medular, déficit de eritropoyetina, insuficiencia renal y de trastorno crónico por la secreción de citocinas, e incluso a causa de desórdenes dismielopoieticos causados por la influencia del tumor en el ambiente medular). El aumento del volumen plasmático por el efecto osmótico de los altos niveles de paraproteína también puede contribuir al descenso de la hemoglobina.

Un dato muy característico del frotis es la presencia de hematíes aglutinados en "pilas de monedas" o *rouleaux* (fig. 3). Los pacientes con MM y anemia, en general, responden muy bien al tratamiento con eritropoyetina recombinante.

La paraproteína puede provocar también alteraciones funcionales en las plaquetas y trastornos de la coagulación que favorecen la diátesis hemorrágica, aunque esta complicación raramente tiene trascendencia clínica.

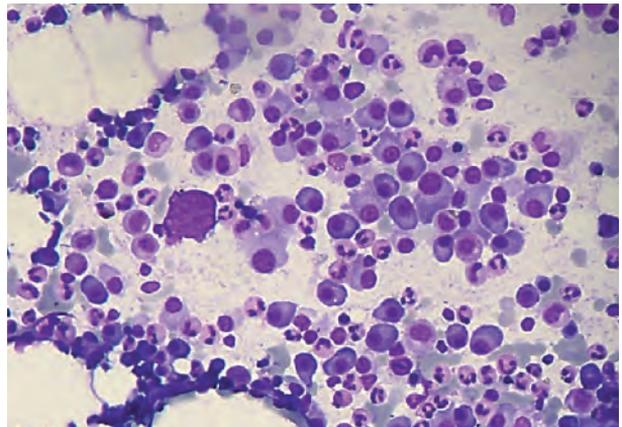
Médula ósea

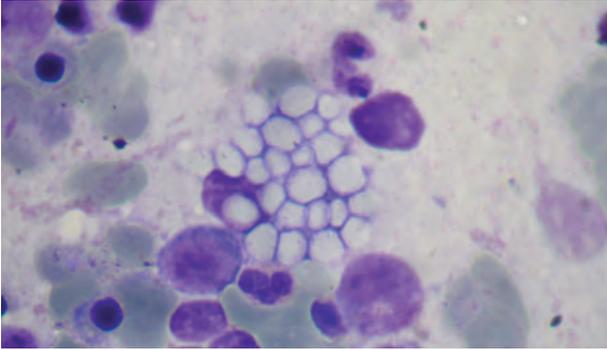
En el MM es característica una infiltración medular entre un 10% y un 80% por células plasmáticas en diferentes grados de diferenciación (fig. 4).



► **Figura 3.** Frotis de sangre periférica de un paciente con mieloma en el que se aprecian hematíes en "pilas de moneda" (fenómeno de *rouleaux*).

► **Figura 4.** Aspirado de médula ósea que muestra infiltración por células mielomatosas de diferentes tamaños con citoplasma basófilo y morfología de "huevo frito".





► **Figura 5.** Células mielomatosas con inclusiones citoplasmáticas constituidas por acúmulos de paraproteína.

Muchas de ellas muestran atipias morfológicas, núcleos bilobulados o múltiples que forman sincitios y nucléolos evidentes. Raramente se aprecian inclusiones citoplasmáticas constituidas por acúmulos de inmunoglobulinas (**fig. 5**). Las más indiferenciadas, de nucléolo prominente y escaso citoplasma, se denominan *plasmoblastos* y tienden a aumentar a medida que la enfermedad progresa. Más abundantes son las células plasmáticas maduras, cuya morfología recuerda a un huevo frito, con el núcleo redondeado, excéntrico, sin nucléolos y un amplio citoplasma basófilo con un halo claro perinuclear, que corresponde a un arcoplasma, y aparato de Golgi muy desarrollados (**fig. 4**). En ocasiones, el aspirado medular es pobre o poco concluyente y es aconsejable realizar una biopsia ósea.

El inmunofenotipo, determinado por citometría de flujo multiparamétrica, es muy útil para demostrar la clonalidad de las células plasmáticas presentes en la médula ósea. Es característico de las células plasmáticas en el MM y en otras gammapatías monoclonales, ayuda a establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades y permite evaluar la enfermedad mínima residual (EMR) durante la evolución en la fase de tratamiento. La EMR y otros parámetros aportan una valiosa información pronóstica. Las célu-

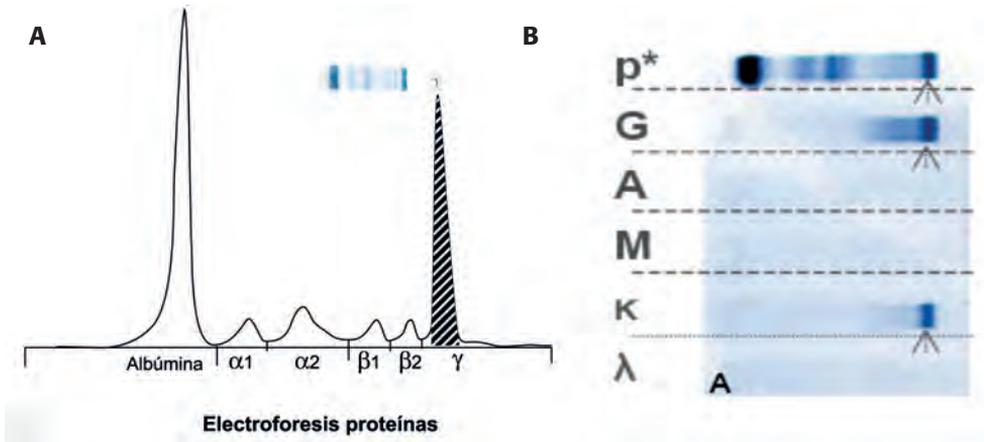
las plasmáticas, tanto sanas como patológicas, expresan los marcadores CD38 y CD138, lo que ayuda a diferenciarlas de otros componentes celulares de la médula ósea. En contraste con la célula plasmática normal, las células mielomatosas se caracterizan por presentar inmunoglobulinas citoplasmáticas monoclonales y, además, por ser negativas para CD19 y positivas para CD56. La presencia de otros marcadores como CD28 o CD45 se ha asociado a evolución desfavorable, y la de CD117, a evolución favorable (*véase capítulo 33*).

Proteínas totales

Habitualmente están elevadas por la producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal. En algunas ocasiones, los valores de albúmina sérica están descendidos, un dato frecuente en MM avanzados, y el valor final de las proteínas totales séricas puede apartarse poco de la normalidad. La cifra de proteínas totales a menudo oscila entre 7 y 12 g/dl, aunque puede ser incluso mayor.

Espectro electroforético y técnicas inmunológicas

La electroforesis (EEF) de las proteínas en el suero y/o la orina muestra una banda bien delimitada e intensamente



► **Figura 6.** A. Proteinograma y electroforesis con pico monoclonal en la región gamma. B. Inmunofijación con componente monoclonal IgG kappa.

teñida que corresponde a la paraproteína monoclonal o CM. Al ser medida por un densitómetro, esta banda produce un pico de base estrecha muy típico (**fig. 6A**). En la mayoría de los casos la banda se encuentra en la región de las gammaglobulinas, dando lugar a una hipergammaglobulinemia a expensas de la inmunoglobulina monoclonal, mientras que el resto de las inmunoglobulinas están descendidas (inmunoparesia). Para detectar cantidades pequeñas de paraproteína y poder tipificar el tipo de cadena pesada y ligera, se realizan técnicas más sensibles como la inmunofijación (IF) (**fig. 6B**). La cuantificación de las inmunoglobulinas se lleva a cabo mediante técnicas de nefelometría.

Recientemente se han introducido métodos muy sensibles que detectan las cadenas ligeras libres en el suero (CLLs). Ello permite determinar el cociente o ratio kappa/lambda sérico, que discrimina el exceso de producción de la cadena ligera monoclonal por parte del clon tumoral. Es útil para valorar la enfermedad y la respuesta al tratamiento en casos de baja masa tumoral, MM oligosecretores o en mielomas de cadenas ligeras pre-

sentes casi exclusivamente en la orina (proteína de Bence Jones), en los que no se detecta pico monoclonal en el proteinograma sérico.

Aproximadamente el 50-60% de los mielomas son IgG, el 30% IgA y el 2% IgD. El 15% restante corresponde a los mielomas que segregan solo cadenas ligeras kappa o lambda o mielomas Bence Jones. Mucho más raros son los mielomas IgE, IgM, los biclonales o los que no segregan paraproteína (mielomas no secretores).

Orina

La existencia de cadenas ligeras monoclonales kappa o lambda se detecta en la orina del 80% de los pacientes mediante electroforesis o IF de la orina de 24 horas. Se conoce como proteinuria de Bence Jones y tiene la propiedad de precipitar cuando la orina se calienta a 40-60 °C, volviendo a solubilizarse a 100 °C. Habitualmente acompaña a la paraproteína monoclonal del suero y más raramente se presenta como hallazgo único, como en los mielomas de Bence Jones o en la amiloidosis primaria (AL).

Otros datos bioquímicos

- Los niveles de cadenas ligeras libres en suero (CLLs), medidos por una técnica que combina nefelometría con anticuerpos policlonales específicos para cadenas ligeras libres, son útiles sobre todo en los casos de MM de cadenas ligeras y el MM no secretor tanto al diagnóstico como en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. El parámetro utilizado es el cociente entre la cadena involucrada y la no involucrada en el MM (cociente kappa/lambda).
- La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar muy elevada, a menudo por encima de 100 mm en la primera hora. La VSG aumenta conforme la enfermedad progresa.
- Elevación de urea, creatinina, calcio y ácido úrico, en relación con la patología renal del mieloma. También es indicativa de nefropatía la aparición en la orina de albuminuria y otras proteínas (síndrome nefrótico), acompañando a la proteinuria de Bence Jones.
- Hipoalbuminemia y aumento de la proteína C reactiva (PCR), mediados por la acción de la IL-6.
- Puede existir un aumento de la lactatodeshidrogenasa (LDH) y de la beta₂-microglobulina.

- En ocasiones se detecta la existencia de crioglobulinas.

Hallazgos radiológicos

La destrucción ósea del mieloma se manifiesta radiológicamente por la aparición de lesiones osteolíticas únicas o múltiples, con un característico aspecto en sacabocados, sin reacción osteosclerótica (**fig. 7**). Los huesos más afectados son el cráneo, las vértebras, las costillas, la pelvis y la región proximal de huesos largos. También son frecuentes la osteoporosis generalizada y las fracturas patológicas (**fig. 8**).

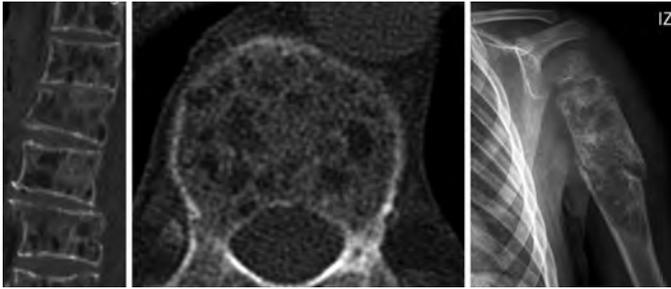
Las lesiones óseas se detectan por radiografía simple en el 75% de los pacientes, si bien pueden pasar desapercibidas hasta el 40% de las lesiones que sí son detectables por técnicas como la tomografía computarizada o la RM, que son las técnicas de elección si hay sintomatología. Recientemente se ha destacado el valor de la tomografía por emisión de positrones (PET), o combinada con TC (PET-TC), en la estadificación y en el seguimiento de pacientes con mínima o ausente secreción de CM (**figs. 9 y 10**).

Criterios diagnósticos. Diagnóstico diferencial

La sospecha diagnóstica debe establecerse ante toda persona adulta con



► **Figura 7.** Lesiones osteolíticas típicas de mieloma múltiple en el cráneo (izquierda) y en el fémur (derecha).



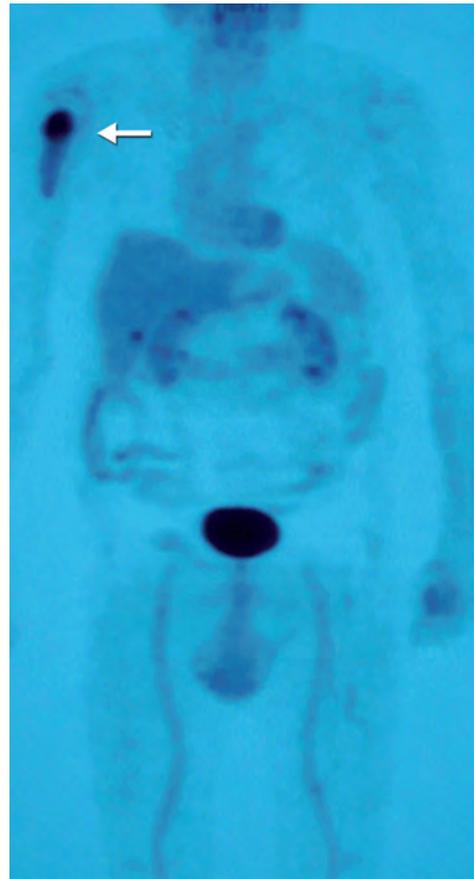
► **Figura 8.** Mieloma múltiple. Lesiones osteolíticas en vértebras con aplastamientos múltiples (izquierda, imágenes de tomografía computarizada). Fractura patológica de húmero (derecha).

dolor óseo en el esqueleto axial, sobre todo si además presenta debilidad, cansancio, infecciones de repetición y/o datos analíticos sugestivos como hiperproteïnemia, anemia, aumento de la VSG o deterioro de la función renal.

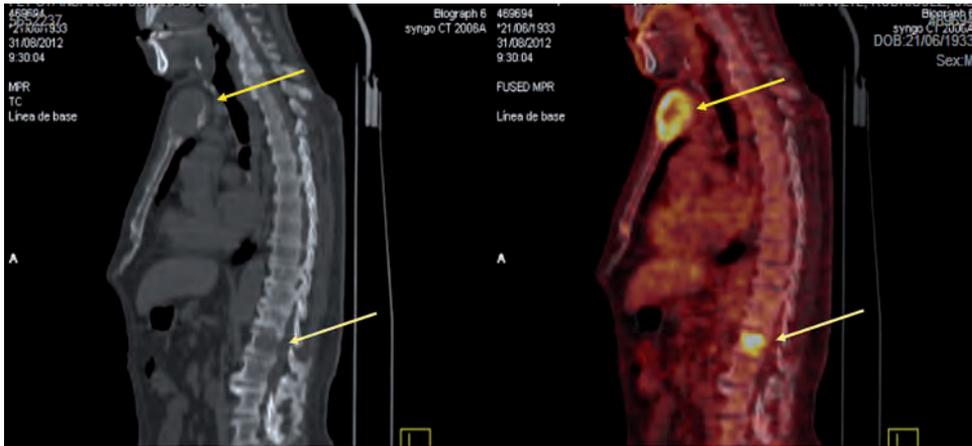
El diagnóstico del MM sintomático se basa en la existencia de estos tres criterios: 10% o más de células plasmáticas clonales en la médula ósea o de un plasmocitoma en biopsia tisular; presencia de un CM de cualquier cuantía en el suero o en la orina, y la constatación de daño de órgano diana bajo el acrónimo CRAB (del inglés *calcium, renal failure, anemia y bone*) (**tabla II**). La concurrencia de los tres criterios es obligada, de forma que cada uno de ellos de manera aislada es insuficiente para el diagnóstico. Recientemente el Grupo Internacional de Mieloma (IMWG, International Myeloma Working Group 2014) ha definido tres nuevos biomarcadores de malignidad que, si existen, son definitorios de MM sintomático con criterios de tratamiento incluso sin clínica CRAB (**tabla III**).

Se considera daño de órgano diana la presencia de al menos una de las siguientes alteraciones: hipercalcemia, insuficiencia renal no atribuible a otra causa, anemia, lesiones óseas líticas u osteopenia generalizada, síndrome de hiperviscosidad o más de dos episodios de infección bacteriana al año.

Los pacientes con amiloidosis primaria AL de cualquier órgano confirmada



► **Figura 9.** Tomografía por emisión de positrones en la que se aprecia captación patológica en el húmero derecho de un paciente afecto de mieloma con plasmocitoma humeral derecho.



► **Figura 10.** Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) en un paciente con mieloma múltiple y plasmocitomas en el mango esternal y vértebra lumbar.

Tabla II. Criterios diagnósticos de la gammopatía monoclonal de significado incierto y el mieloma múltiple (IMWG)

	GMSI	Mieloma asintomático (quiescente)	Mieloma activo sintomático
CM	< 3 g/dl suero	> 3 g/dl suero	Presente (suero/orina)
Porcentaje de células plasmáticas en MO	< 10%	≥ 10%	> 10%*
Afectación orgánica	Ausente	Ausente	Presente

* En el caso de mieloma sintomático no es necesario un nivel mínimo de CM o de infiltración de médula ósea siempre y cuando estas dos circunstancias coincidan con afectación orgánica.

CM: componente monoclonal; GMSI: gammopatía monoclonal de significado incierto; IMWG: International Myeloma Working Group; MO: médula ósea.

mediante biopsia deben presentar además plasmocitosis medular o lesiones líticas para ser diagnosticados de MM sintomático asociado.

Entre las exploraciones complementarias mínimas necesarias para el diagnóstico de MM se encuentran un hemograma completo con frotis, electroforesis del suero y de la orina, radiografías del esqueleto axial (cráneo, columna y pelvis) y un aspirado medular o biopsia ósea. Para

aquellos pacientes sin CM detectable por electroforesis en suero u orina, la presencia de un cociente de cadenas ligeras libres en suero kappa/lambda alterado es un sustituto válido.

El diagnóstico diferencial ha de realizarse con otras causas de paraproteína monoclonal (**tabla IV**) y con las formas variantes de mieloma (**tabla V**).

De especial importancia es el diagnóstico diferencial con la GMSI, que indica la

Tabla III. Nuevos criterios diagnósticos del mieloma múltiple sintomático (IMWG 2014)

1. Plasmocitosis clonal en médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma demostrado por biopsia tisular junto con:

2. Evento definitorio de mieloma:

2.1. Daño orgánico (CRAB):

- Hipercalcemia $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl)
- IR: CrCl < 40 ml/min o creatinina sérica > 2 mg/dl (> 177 μ mol/l)
- Anemia: Hb < 10 g/dl o > 2 g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad
- Lesiones óseas: 1 o más lesiones osteolíticas en RC, RM, TC o PET-TC

2.2. Biomarcador de malignidad:

- Plasmocitosis clonal medular $\geq 60\%$
- Ratio CLLs (i/ni) ≥ 100 (CLLs i nivel > 100 mg/l)
- 1 lesión focal (≥ 5 mm) en RM

CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas; CrCl: aclaramiento de creatinina; CLLs (i/ni): cadenas ligeras libres en suero (implicada/no implicada); Hb: hemoglobina; IMWG: International Myeloma Working Group; IR: insuficiencia renal; PET: tomografía por emisión de positrones; RC: radiología convencional; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Tabla IV. Causas de paraproteína monoclonal

- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Amiloidosis primaria
- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Síndromes linfoproliferativos
- Carcinomas (colon, mama, próstata)

- Enfermedades autoinmunes
 - Aglutininas frías
 - Crioglobulinemia
 - Síndrome de Sjögren
- Miscelánea: cirrosis, procesos reumatológicos, sarcoidosis, parásitos...

presencia de una proteína monoclonal inferior a 3 g/dl, con plasmocitosis medular mínima o ausente, en sujetos asintomáticos sin evidencia alguna de enfermedad subyacente (**tabla V**). La prevalencia de la GMSI es del 3,2% en las personas mayores de 50 años y va incrementándose con la edad (5,3% en mayores de 70 años y 7,5% en mayores de 85 años). La mayoría de los sujetos que la presentan permanecen asintomáticos y el CM está

estable, pero otros desarrollan eventualmente un MM, una macroglobulinemia de Waldenström, una amiloidosis u otras enfermedades (infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes). Los sujetos con GMSI no requieren tratamiento inicialmente, y la actitud médica debe limitarse a un seguimiento clínico y analítico periódico (cada 3-6 meses al inicio y luego anualmente), ya que la evolución aportará el diagnóstico definitivo.

Tabla V. Formas variantes de mieloma. Criterios diferenciales

Características	GMSI	MM asintomático (quiescente)	MM sintomático	MM no secretor	Plasmocitoma óseo solitario	Plasmocitoma extra-medular
Componente monoclonal	< 3 g/dl en suero	≥ 3 g/dl en suero y/u orina	Presente	Ausente IF negativa	+/-	+/-
Plasmocitosis medular clonal	< 10 %	> 10 %	> 10 %	> 10 %	Ausente	Ausente
Daño orgánico	No	No	Sí	Sí	No	No
Otros	Sin lesiones óseas	Sin síntomas ¹	CRAB o los nuevos criterios biológicos IMWG 2014	Demonstración de clonalidad ²	Lesión ósea única Resto de serie ósea normal ³	Tumor de CP Serie ósea normal ³

1. Valorar biomarcadores de malignidad (véase tabla III). 2. Valorar cadenas ligeras libres en suero (CLLs). 3. Resto de pruebas de imagen sin otros plasmocitomas y sin alteraciones óseas.

CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas; CP: células plasmáticas, GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; IF: inmunofijación; MM: mieloma múltiple.

El riesgo de progresión de GMSI a MM es del 1 % anual. Conviene recordar que en estudios retrospectivos prácticamente el 100% de los pacientes con MM han padecido previamente una GMSI, aunque no todos aquellos con esta enfermedad acaban desarrollando un MM.

En general, es recomendable dudar del diagnóstico de mieloma si no existe CM claro en sangre u orina o alteración de las cadenas ligeras libres en suero. Este dato puede ser útil en el diagnóstico diferencial de los pacientes de edad avanzada con metástasis osteolíticas secundarias a neoplasias sólidas.

Pronóstico. Estadificación

El MM es, en la mayoría de los casos, una enfermedad incurable. Las principales causas de muerte en el MM son la infección, la insuficiencia renal y el daño

multiorgánico. Hasta hace una década, la supervivencia mediana desde el diagnóstico era de aproximadamente 2-3 años. Sin embargo, la identificación de nuevos factores pronósticos, un mejor tratamiento de las complicaciones y, sobre todo, la introducción de nuevos fármacos no quimioterápicos mucho más eficaces, junto con el trasplante autólogo en los pacientes más jóvenes, han incrementado significativamente la supervivencia de los pacientes, que ahora se sitúa en torno a 7-8 años, y hasta en el 20% de los casos hay supervivencias superiores a los 10 años. En todos estos avances ha tenido una notable contribución el Grupo Español de Mieloma (GEM), y en el futuro del mieloma ya se vislumbra la posible curación de al menos algún subgrupo de pacientes.

La clasificación en estadios de Durie y Salmon proporciona una estimación de la masa tumoral que se correlaciona

Tabla VI. Estadios del mieloma (Durie y Salmon)

Estadio I. Deben existir todos estos hallazgos:

- Hemoglobina superior > 10 g/dl
- Proteína monoclonal < 5 g/dl IgG o < 3 g/dl IgA
- Proteinuria de Bence Jones < 4 g en 24 horas
- Radiografía ósea normal u osteoporosis
- Calcio sérico normal

Estadio II. Aquellos pacientes no clasificados en estadios I ni III

Estadio II. Existencia de uno de los siguientes datos:

- Hemoglobina < 8,5 g/dl
- Proteína monoclonal > 7 g/dl IgG o > 5 g/dl IgA
- Proteinuria de Bence Jones > 12 g en 24 horas
- Lesiones osteolíticas avanzadas (más de tres lesiones en radiografía convencional)
- Calcio sérico > 12 g/dl

Subestadio A: creatinina < 2 mg/dl. Subestadio B: creatinina > 2 mg/dl

Tabla VII. International Staging System (ISS)

Estadio	Criterio	Mediana de supervivencia (meses)
I	Beta ₂ -microglobulina sérica < 3,5 mg/l y albúmina sérica > 3,5 g/dl	62
II	Estadio distinto de I o III*	44
III	Beta ₂ -microglobulina sérica > 5,5 mg/l	29

*Existen dos categorías para el estadio II: niveles de beta₂-microglobulina sérica < 3,5 mg/l pero con albúmina sérica < 3,5 g/dl; o beta₂-microglobulina sérica de 3,5-5,5 mg/l independientemente de los niveles de albúmina sérica.

con la supervivencia (a mayor estadio, menor supervivencia) (**tabla VI**). En un intento de simplificar esta clasificación y hacerla más objetiva eliminando la evaluación ósea, se desarrolló el *International Staging System (ISS)*, que utiliza dos parámetros: niveles de albúmina y de beta₂-microglobulina, para establecer tres estadios pronósticos con medianas de supervivencias de 62, 44 y 29 meses, respectivamente (**tabla VII**). Haciéndose eco del valor patogénico de las alteracio-

nes genéticas, el Grupo Internacional de Mieloma y otros grupos como la Clínica Mayo preconizan una estratificación del riesgo pronóstico basada en alteraciones citogenéticas, y se considera MM de alto riesgo a los que presentan:

- *Por citogenética convencional:* delección del cromosoma 13, hipodiploidía o cariotipos complejos.
- Por técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *fluor*

rescent in situ hybridation): t(4;14), t(14;16), 17p- y amplificación 1q21. Las de mayor impacto son la delección de 17p y la mutación P53 que confiere multirresistencia a drogas.

Los siguientes también son indicadores de mal pronóstico: mal estado general (ECOG > 1), un elevado índice de proliferación de las células plasmáticas (porcentaje en fase S del ciclo celular, o PCLI), niveles elevados de PCR e IL-6 sérica y morfología plasmablástica. No obstante, el factor pronóstico más importante en el MM es la respuesta al tratamiento, con una supervivencia inferior a 1 año si los pacientes no responden al mismo, frente a más de 5 años en caso de respuesta. En este sentido, la presencia de EMR tras el tratamiento es un factor de mal pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento del MM debe individualizarse en función de la edad, la situación clínica, los factores pronósticos de cada paciente en concreto y el balance entre el beneficio esperado y la toxicidad. Así, en los pacientes con MM asintomáticos sin clínica activa no se recomienda iniciar tratamiento antitumoral. En los paciente con MM sintomático, con criterios de tratamiento, hay que distinguir entre los de edad superior a 65-70, años en los que no están indicadas las terapias de intensificación con trasplante autólogo, y los pacientes por debajo de dicha edad, que son candidatos a trasplante autólogo. Por otra parte en los pacientes muy ancianos con muchas comorbilidades, el tratamiento se puede dirigir más a prolongar y mejorar la calidad de vida, mientras que en los más jóvenes se utilizan tratamientos más intensivos, incluyendo el trasplante, para lograr el control y la cronificación de la enfermedad o incluso la curación.

En la estrategia terapéutica podemos distinguir las medidas generales de soporte y de las complicaciones de la enfermedad, y el tratamiento específico dirigido contra el tumor.

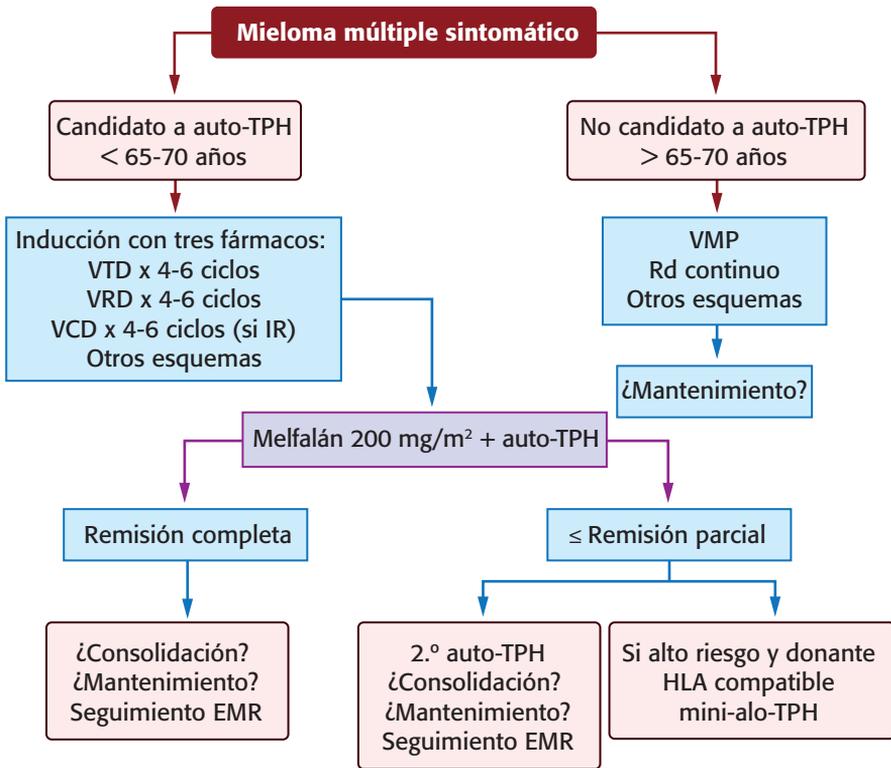
Como norma general, solo se iniciará tratamiento específico cuando los pacientes cumplan los criterios de MM sintomático, aunque recientemente el Grupo Internacional de Mieloma considera subsidiarios de tratamiento pacientes con MM indolente (asintomático) que presenten algún biomarcador de malignidad que permita predecir un riesgo de transformación a MM activo o sintomático igual o superior al 80% en un plazo de 24 meses (**tabla III**).

Medidas generales de soporte

Son de gran trascendencia en el manejo de estos pacientes. En concreto, es muy importante el tratamiento adecuado del dolor con un uso escalonado de analgésicos. También es esencial una buena hidratación, evitar los fármacos nefrotóxicos y aconsejar la movilización, el ejercicio suave y los bisfosfonatos (ej. zolendronato 4 mg i.v. mensual) para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y de la osteólisis si está presente. La eritropoyetina está indicada en caso de anemia.

Tratamiento específico: quimioterapia, trasplante autólogo y nuevos agentes

El tratamiento del MM ha cambiado notablemente en la última década. Los grandes avances conseguidos en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad han facilitado el desarrollo de nuevos fármacos de gran eficacia terapéutica. Aún se está investigando la metodología óptima así como la mejor combinación y secuencia de administra-

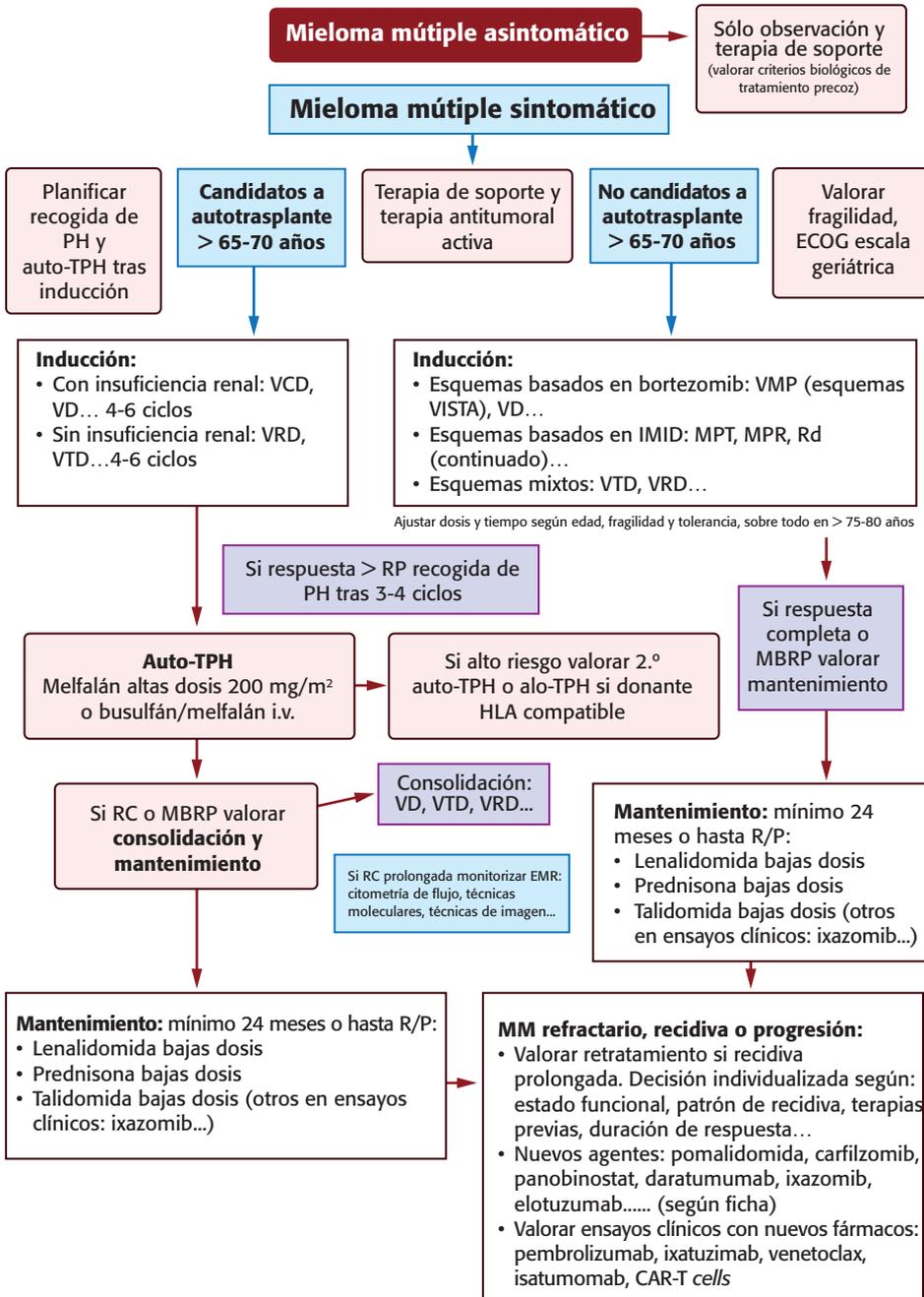


► **Figura 11.** Algoritmo esquemático de tratamiento del mieloma múltiple sintomático. alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; C: ciclofosfamida; D: dexametasona; EMR: enfermedad mínima residual; IR: insuficiencia renal; M: melfalán; R: lenalidomida; Rd: lenalidomida, dexametasona; T: talidomida; V: bortezomib.

ción de estos fármacos en la estrategia general del tratamiento, por lo que son previsible cambios frecuentes en los estándares terapéuticos en los próximos años (**figs. 11 y 12**).

Durante décadas el esquema clásico de tratamiento inicial del MM ha sido la combinación de agentes alquilantes con corticoides. Una combinación utilizada por vía oral y de fácil manejo era el melfalán (9 mg/m² antes del desayuno) y la prednisona (60 mg/m² después del desayuno) durante 4 días seguidos cada 4 semanas (MP). También se empleaban pautas de poliquimioterapia intraveno-

sa como el esquema VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona) o alternantes como VBCMP (vincristina, carmustina [BCNU] y ciclofosfamida, melfalán y prednisona)/VBAD (vincristina, carmustina [BCNU], adriamicina y dexametasona). Con estos tratamientos se conseguía una respuesta objetiva en el 30-50% de los casos, pero con escasas remisiones completas (< 15%) y medianas de supervivencia en torno a los 3 años. Estos esquemas han sido sustituidos por nuevos fármacos no citostáticos que se estudiarán en el siguiente apartado.



► **Figura 12.** Algoritmo de tratamiento del mieloma múltiple.

auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; C: ciclofosfamida; D: dexametasona; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD: agentes inmunomoduladores; M: melfalán; MBRP: muy buena respuesta parcial; P: prednisona; PH: progenitores hematopoyéticos; R: lenalidomida; RB: recaídas biológicas; RC: respuesta completa; Rd: lenalidomida + dexametasona a baja dosis; RP: respuesta parcial; R/P: recidiva o progresión; T: talidomida; V: bortezomib.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tras un tratamiento de inducción adecuado, el empleo de melfalán en dosis altas (200 mg/m²) seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) incrementa significativamente la tasa de respuestas completas y la supervivencia, con una toxicidad aceptable (< 2% de mortalidad).

Por este motivo el auto-TPH se considera el tratamiento estándar en pacientes menores de 65-70 años (**fig. 11**). Con el auto-TPH se consiguen hasta un 80% de respuestas objetivas, de las que aproximadamente el 30-50% son remisiones completas (desaparición del CM), en relación directa con la eficacia del esquema previo de inducción utilizado. Sin embargo, solo un tercio de los pacientes que obtienen remisiones completas permanecen vivos y libres de enfermedad a largo plazo (el 10% del total de los casos tratados). Tras el auto-TPH, la gran mayoría de los pacientes recaen, debido a la persistencia de células resistentes a las dosis altas de quimioterapia. Por ello se han desarrollado nuevos fármacos y estrategias de consolidación y mantenimiento que siguen en investigación.

La realización de un segundo trasplante autólogo se ha mostrado eficaz cuando con el primero no se alcanza la remisión completa, o si se produce recaída tras más de 18 meses de una respuesta óptima con el primero, aunque si se confirman los resultados de los nuevos fármacos de segunda generación como el carfilzomib, el daratumumab y otros, muchas indicaciones de segundos trasplantes podrán evitarse.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) se asocia con una alta mortalidad y el efecto aloinmune del injerto contra tumor es limitado en el MM. Por tal motivo este tipo de

trasplante se considera una opción solo para un reducido grupo de pacientes muy jóvenes con hermano (HLA) idéntico cuya enfermedad tenga características de muy mal pronóstico. El alo-TPH es un procedimiento aún experimental en el MM y actualmente se investigan acondicionamientos de intensidad reducida y otras estrategias para reducir la morbi-mortalidad.

Nuevos fármacos para el tratamiento del mieloma múltiple

Los nuevos fármacos han revolucionado el tratamiento de las discrasias de células plasmáticas. Los más desarrollados son los inhibidores de los proteasomas (IP) y los agentes inmunomoduladores (IMiD) (**figs. 11 y 12**).

El bortezomib fue el primer fármaco específicamente diseñado para inhibir el proteasoma, una organela que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteasoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteasoma evita la proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelular, lo que origina, en última instancia, la muerte de la célula tumoral.

El bortezomib, en dosis de 1,3 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 4, 8 y 11 en ciclos de 21 días, ha demostrado su eficacia tanto en primera línea como en recaída tras el tratamiento convencional. Además, es sinérgico con los agentes alquilantes y otros fármacos. Así, en un estudio aleatorizado realizado por el GEM en pacientes mayores no candidatos a trasplante, la combinación de melfalán + prednisona ± bortezomib (esquema VMP) logró una tasa de respuestas superior al 74% con un 33% de remisiones

completas y un incremento significativo en el tiempo libre de progresión y en la supervivencia con respecto a la pauta de melfalán + prednisona. La disponibilidad de este agente por vía subcutánea facilita su uso clínico y ha reducido su principal efecto adverso, la neuropatía periférica. Ya se dispone de una nueva generación de IP como el carfilzomib o el ixazomib, este último de administración por vía oral, que actualmente se estudian en nuevas combinaciones de inducción, consolidación o mantenimiento más eficaces.

Los IMiD están representados por la talidomida y sus derivados, la lenalidomida y más recientemente la pomalidomida. Su mecanismo de acción incluye la citotoxicidad directa, la inhibición de la angiogénesis y la activación de la respuesta inmune antitumoral. Estos agentes son eficaces en pacientes con MM refractarios o en recaída tras la quimioterapia convencional o tras esquemas de bortezomib. El esquema de lenalidomida + dexametasona (Rd), para pacientes en primera línea no candidatos a autotrasplante ha sido recientemente aprobado por las agencias reguladoras. Desde un punto de vista clínico, es interesante resaltar que esta combinación mantiene un efecto terapéutico sostenido en el tiempo, en una pauta cuyo cumplimiento se ve favorecido por la administración por vía oral y la buena tolerancia, lo que facilita su uso en pautas de mantenimiento a largo plazo. Las toxicidades más relevantes son la neurotoxicidad con la talidomida, el desarrollo de citopenias y la mayor incidencia de trombosis venosa profunda, por lo que a los IMiD se debe asociar profilaxis con ácido acetilsalicílico o fármacos anticoagulantes orales.

En los pacientes menores de 65-70 años, que son candidatos a autotrasplante, las combinaciones de fármacos como bortezomib + talidomida + dexametasona (VTD), bortezomib + lenalidomida

+ dexametasona (VRD), bortezomib ± adriamicina liposomal + dexametasona (PAD) o ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona (CiBorD), producen tasas de respuestas que llegan casi al 100%, de las que el 15-40% son remisiones completas muy duraderas, con una toxicidad aceptable. Por este motivo, una estrategia recomendable actual es un triplete combinando un IP + IMiD + esteroides (**figs. 11 y 12**). Los estudios del GEM y otros grupos cooperativos han puesto de manifiesto que la calidad de la respuesta (alcanzar una remisión completa por IF o ausencia de enfermedad residual por inmunocitometría multiparamétrica o secuenciación genética masiva) tiene un impacto favorable tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia global, un objetivo básico del tratamiento. En este sentido, es importante hacer notar que el trasplante autólogo tras una inducción basada en los nuevos fármacos incrementa en un 20-25% las tasas de respuestas completas y su profundidad.

Dado el elevado coste de los nuevos fármacos y el carácter experimental de muchos de los estudios actuales, es recomendable incluir a los pacientes con MM sintomático en los ensayos clínicos actualmente en desarrollo.

Una estrategia de tratamiento integral del mieloma incluye la estratificación inicial en pacientes candidatos o no a trasplante autólogo en función de la edad (en general menores o mayores de 65 años) y otros factores de riesgo (**figs. 11 y 12**). El tratamiento de inducción en los candidatos a trasplante debería incluir combinaciones de alta eficacia como bortezomib + talidomida + dexametasona o los tripletes comentados, y, tras cuatro a seis ciclos, realizar un trasplante autólogo. En los pacientes no candidatos a trasplante, la combinación de melfalán + prednisona + bortezomib ha demos-

trado tasas de remisiones completas del 30% con una toxicidad aceptable, aunque las combinaciones con lenalidomida + dexametasona son una excelente alternativa. El tratamiento posterior para mantener la respuesta con lenalidomida o bortezomib podría ser recomendable, aunque los esquemas óptimos de mantenimiento aún están en fase de investigación. En los pacientes que recaen o progresan, resulta razonable emplear fármacos previamente no utilizados y sin resistencia cruzada, incluyendo el empleo de nuevos agentes como pomalidomida, carfilzomib, ixazomib o anticuerpos monoclonales como elotuzumab (anti-SLAMF7) o daratumumab (anti-CD38). Los resultados con este último fármaco son muy esperanzadores, por su alta eficacia en pacientes muy tratados.

La combinación de carfilzomib con lenalidomida + dexametasona es muy eficaz y consigue más de 2 años de SLP con una alta tasa de respuestas completas, por lo que es muy recomendable. Por otra parte, se debe valorar la inclusión de los pacientes con MM/RR en ensayos clínicos con nuevos fármacos y combinaciones, incluyendo estrategias de inmunoterapia como pembroliximab, CAR-T cells, etc.

Objetivos del tratamiento

Como se ha comentado previamente, el tratamiento debe ser individualizado y adaptarse a las características de cada paciente. Está demostrado que alcanzar la máxima respuesta (respuesta completa estricta, RCs) se correlaciona con mayor supervivencia. El estudio de la EMR en los pacientes con RCs es ya factible con técnicas de citometría de flujo o con técnicas moleculares de secuenciación masiva. Una EMR negativa mejora las expectativas de tener una mayor supervivencia libre de enfermedad y superviven-

cia global. Respecto a la consolidación de la respuesta y las terapias continuadas y de mantenimiento, los estudios actuales definirán en un futuro próximo estrategias más eficaces en las que la introducción de la inmunoterapia tendrá un papel central. Mientras tanto, resulta imprescindible hacer un uso racional de los ya amplios recursos disponibles, incluyendo la consideración de su balance de rendimiento farmacoeconómico.

Radioterapia

Se utiliza para el tratamiento del plasmocitoma solitario en dosis de 40 Gy. En dosis menores es útil para calmar el dolor producido por las lesiones osteolíticas focales, las resistentes a la quimioterapia, las fracturas patológicas o los tumores extradurales.

Cirugía

La laminectomía descompresiva es la terapia más efectiva para resolver los déficits neurológicos ocasionados por los tumores mielomatosos extradurales, que comprimen la médula espinal. Habitualmente se administra radioterapia y terapia antimieloma posquirúrgica. Sin embargo, si el diagnóstico es precoz y aún no existe déficit sensitivo o motor, la radioterapia inmediata junto con dosis altas de dexametasona puede evitar la cirugía. Otro tipo de cirugía cuando hay una lesión focal con destrucción masiva de una vértebra es la cimentación vertebral externa con balón percutáneo (cifoplastia).

Tratamiento de las complicaciones

Debe ser intensivo y rápido. A continuación se indican las medidas terapéuticas dependiendo del tipo de complicación:

- *Insuficiencia renal*: hidratación, corrección electrolítica, diuréticos de asa (furosemida) y hemodiálisis si es necesario.
- *Hipercalcemia*: hiperhidratación con suero salino isotónico, furosemida y esteroides. En casos resistentes o graves son de elección los bisfosfonatos intravenosos como el zolendronato.
- *Hiperuricemia*: alopurinol, hidratación y alcalinización urinaria.
- *Fracturas*: en huesos largos, fijación con clavos intramedulares; en vértebras, vertebroplastia o cifoplastia; bisfosfonatos intravenosos como el zolendronato.
- *Infecciones*: antibióticos de amplio espectro por vía oral o intravenosa.
- *Anemia sintomática*: transfusión de concentrados de hematíes; eritropoyetina (si se comprueba que su concentración es baja para el grado de anemia).
- *Hiperviscosidad*: plasmaféresis.

Formas variantes del mieloma

El mieloma es una entidad muy heterogénea y junto con formas más o menos agresivas existen variantes atípicas que se incluyen en el espectro clínico de las neoplasias de células plasmáticas pero con diferentes fases de su historia natural. Seguidamente resumimos las variantes más relevantes.

Mieloma quiescente (smoldering myeloma)

El CM sérico es mayor de 3 g/dl y/o la infiltración plasmática medular es superior al 10%, pero no existen criterios clínicos de daño de órgano diana. El paciente está asintomático y puede permanecer estable durante mucho tiempo. En general no debe ser tratado hasta que

aparezcan signos de progresión. Se requiere un seguimiento estrecho cada 3-6 meses, ya que existe un riesgo de progresión del 10% cada año durante los primeros 5 años. Como se ha indicado antes, existe un subgrupo de mielomas quiescentes sin clínica, en los cuales, por presentar algún biomarcador de alto riesgo de transformación a MM activo, se recomienda iniciar el tratamiento precoz (**tabla III**).

Plasmocitoma solitario

Supone menos del 10% de las neoplasias de células plasmáticas. Se presenta como un tumor localizado de células plasmáticas clonales. El aspirado medular debe ser normal y no deben existir otras lesiones demostrables en otras zonas ni evidencia de daño orgánico. Puede coexistir con un CM detectable en suero u orina. Se distinguen dos tipos principales:

- *Plasmocitoma óseo*: la mayoría de los casos se presentan en huesos del raquis.
- *Plasmocitoma extraóseo*: más frecuente en el subepitelio de los tractos respiratorio (senos paranasales, nasofaringe, laringe) y digestivo superior. Tiene mejor pronóstico, con una mejor respuesta al tratamiento y menor tasa de progresión a MM que el plasmocitoma óseo.

El tratamiento consiste en radioterapia local (40-50 Gy) asociada o no a cirugía.

Casi el 50% de los pacientes afectos de plasmocitoma solitario progresan a MM en los 3 años siguientes al diagnóstico. La persistencia del CM más allá del año del tratamiento, y sobre todo su aumento, es un signo analítico de alarma de progresión a MM.

Mieloma no secretor

Se definen así aquellos mielomas en los que no se detecta una proteína monoclonal en suero o en orina. En ocasiones la proteína monoclonal puede observarse en el citoplasma de la célula plasmática por técnicas inmunofenotípicas. Salvo en la menor incidencia de insuficiencia renal, este tipo de MM se comportan de la misma manera que el mieloma clásico. Para evaluar la evolución asociada a la eficacia del tratamiento es útil la cuantificación y el ratio de las cadenas ligeras libre en suero (CLLs) K y L.

Leucemia de células plasmáticas

El diagnóstico se realiza cuando se detectan células plasmáticas en sangre periférica en un porcentaje superior al 20% del recuento leucocitario o si la cifra absoluta supera 2.000 células/ μ l. El cuadro clínico frecuentemente incluye anemia profunda y hepatoesplenomegalia. Su curso es muy invasivo, con una supervivencia pobre, aunque con los nuevos fármacos de MM y el auto-TPH o alo-TPH en los pacientes más jóvenes ha mejorado.

La leucemia de células plasmáticas (LCP) puede aparecer durante la evolución de un mieloma avanzado (LCP secundaria) o en el momento del diagnóstico (LCP *de novo*).

Mieloma osteosclerótico

Se caracteriza por la aparición predominante de lesiones óseas escleróticas y polineuropatía periférica con afectación motora. En ocasiones puede formar parte del síndrome POEMS, siglas que significan polineuropatía, lesiones osteoscleróticas, endocrinopatía, componente M y alteraciones de la piel (*skin*). No se conoce bien su patogenia pero la sobreproducción de VEGF es probablemente la responsable de la mayoría de los síntomas más característicos de esta entidad. El tratamiento puede ser similar al del MM.

Amiloidosis primaria AL

La amiloidosis primaria AL consiste en el depósito fibrilar derivado del CM que origina daño orgánico. En un 20-30% de los casos está asociada a un mieloma, sobre todo en los MM IgA lambda (véase capítulo 20).

20

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM Y OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. AMILOIDOSIS

R. García Sanz, V. Cabañas-Perianes

Macroglobulinemia de Waldenström. Enfermedades de cadenas pesadas. Crioglobulinemia. Amiloidosis

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Fue descrita por primera vez en 1944 por Jan Waldenström. La clasificación 2016 de neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud define la macroglobulinemia de Waldenström (MW) como un linfoma linfoplasmacítico. Es una neoplasia linfoproliferativa clonal caracterizada por la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocíticas productoras de una inmunoglobulina M monoclonal (IgM). La célula neoplásica característica es un linfocito B en estadio madurativo previo a la célula plasmática o linfoplasmocito, por lo que se considera como un síndrome linfoproliferativo (SLP) a caballo entre la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el mieloma múltiple (MM). Es una enfermedad rara, diez veces menos frecuente que el MM, y constituye el 2% de todas las gammapatías monoclonales (15% de las de tipo IgM). En España, se estima que su incidencia es de 3,1 casos por cada millón de habitantes y año. Es más frecuente en varones, sin predilección

étnica, y la mediana de edad de aparición es de 71 años.

Etiopatogenia

Los factores etiológicos que inciden en la MW no son conocidos, pero hay datos que apoyan una influencia genética o familiar, ya que se han descrito familias con varios miembros diagnosticados de MW u otros SLP. El 8% de las MW proceden de la evolución de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgM diagnosticada previamente. En la actualidad se sospecha que el origen de la MW habría que buscarlo en un proceso multifásico de transformación neoplásica en el que se acumulan fenómenos oncogénicos de forma secuencial. La célula diana tumoral debe ser una célula B madura, que ya ha pasado por el centro germinal, probablemente un linfocito B de la memoria o una célula inmediatamente anterior, con reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas e hipermutación somática, pero sin cambio de clase. Sobre esta célula se produce una mutación

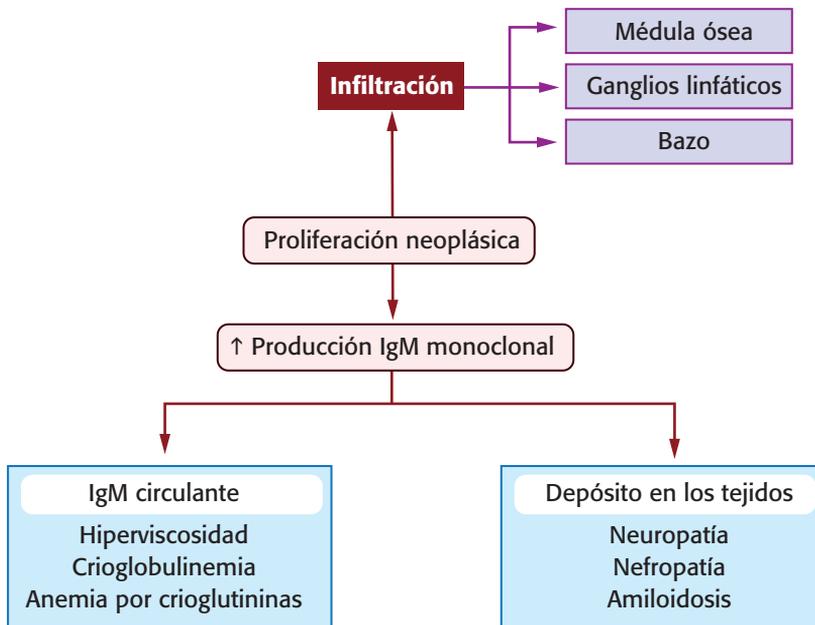
conductora, presumiblemente la mutación *MYD88 L265P*, y sobre ella, alguna más (mutaciones de *CXCR4*, deleción de *6q23*, mutación de *TP53*, etc.) en un proceso multifásico. Esta hipótesis se ve apoyada por la aparición de algunos cambios genéticos entre el diagnóstico GMSI IgM y la progresión de la enfermedad a MW asintomática y MW sintomática, hecho que indica una evolución clonal, similar a la que ocurre en el MM. En algunos clones se produce además la aparición de subclones cada vez menos secretores, más proliferativos y más resistentes al tratamiento, que acumulan más mutaciones (*CD79A*, *CD79B*, *MLL2*, etc.) condicionando una transformación a un linfoma difuso de célula grande.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son consecuencia de la infiltración tumoral y del exceso de producción de IgM monoclonal (**fig. 1**). La paraproteína IgM circulante aumenta la

viscosidad sanguínea, lo que provoca alteraciones en la microcirculación y en el volumen plasmático. Ocasionalmente, la IgM puede comportarse como una crioglobulina (precipitando a bajas temperaturas y dando lugar a fenómenos obstructivos y vasculitis) o como una crioaglutinina (aglutinando a los hematíes a bajas temperaturas). Su depósito en los tejidos es más raro; en el sistema nervioso periférico la IgM puede comportarse como un anticuerpo antiglicoproteína que daña las vainas de mielina, lo que ocasiona una polineuropatía desmielinizante sensitivo-motora; en el riñón puede precipitar en el glomérulo provocando proteinuria. También puede desarrollarse una amiloidosis.

Cuadro clínico

El síntoma inicial más frecuente es la astenia progresiva, seguido de hemo-



► **Figura 1.** Patología de la enfermedad de Waldenström.

rragias, manifestaciones neurológicas y adenopatías. Hasta un 20% de los casos se presentan con clínica respiratoria, ocular, insuficiencia renal, síntomas cutáneos, etc. El diagnóstico también puede ser casual, al observarse un proteiograma con componente monoclonal (CM) o una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada en un estudio realizado por otra causa. Finalmente, hasta un 10% de las MW provienen de una GMSI IgM previa.

Los síntomas aparecen de forma lenta e insidiosa; la debilidad, la fatiga, la tendencia a sangrar y las anomalías de la visión son las manifestaciones predominantes inicialmente. Más rara es la presentación en forma de polineuropatía periférica. En contraste con el mieloma, los dolores óseos son raros.

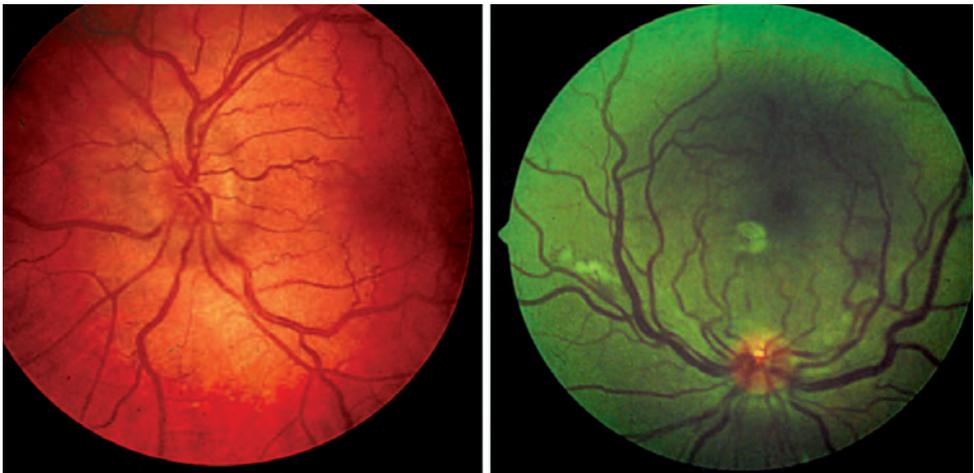
Un porcentaje no despreciable de pacientes, siempre con CM elevado (superior a 3 g/dl), cursan con el denominado síndrome de hiperviscosidad, caracterizado por las siguientes manifestaciones:

- *Síntomas neurológicos*: mareo, vértigo, cefalea, hipoacusia, ataxia, parestesias, somnolencia y coma. Pue-

de aparecer neuropatía periférica sensitivomotora por oclusiones vasculares de los *vasa nervorum* y por una polineuropatía desmielinizante.

- *Hemorragias en mucosas*: fundamentalmente epistaxis y gingivorragias de repetición.
- *Trastornos visuales*: van desde visión borrosa y pérdida de la agudeza visual hasta la ceguera completa. Hay que hacer un examen de fondo de ojo en el que se observará dilatación, tortuosidad y segmentación de las venas retinianas, que adquieren el aspecto típico en "ristra de salchichas" (dilataciones y constricciones). También pueden darse hemorragias, exudados y papiledema (**fig. 2**).
- *Alteraciones cardiovasculares*: insuficiencia cardíaca congestiva, con edemas secundarios a la dilatación del lecho capilar por el aumento del volumen plasmático.

La palidez, una moderada hepatoesplenomegalia y linfadenopatías periféricas de pequeño tamaño (infiltración de órganos linfoides) son los hallazgos más frecuentes en la exploración física.



► **Figura 2.** Fondo de ojo. Venas engrosadas y tortuosas en un síndrome de hiperviscosidad.

Si la paraproteína IgM se comporta como una crioglobulina, aparecen signos de crioglobulinemia, como fenómeno de Raynaud, necrosis acras, púrpura vascular en las extremidades inferiores, *livedo reticularis*, artralgias, polineuropatía desmielinizante sensitivomotora, proteinuria, etc.

Datos de laboratorio

Hemograma

Es habitual una anemia normocítica y normocrómica, en parte debida al aumento del volumen plasmático, que se intensifica a medida que la enfermedad progresa. La cifra de leucocitos suele ser normal, pero hay linfocitosis en el 15-20% de los pacientes. En el frotis existe fenómeno de *rouleaux* o disposición de los hematíes en "pilas de moneda", y suele apreciarse una linfocitosis moderada. Un cuarto de los pacientes cursan con trombocitopenia.

Alteraciones de la hemostasia

Existe alargamiento de la prueba de función plaquetaria (PFA-100) y trastornos de la agregación plaquetaria, ocasionados por la adhesión de la proteína monoclonal a la superficie de las plaquetas. La paraproteína también puede interferir en los factores de la coagulación, uniéndose a ellos y formando complejos que precipitan. Se han encontrado inhibidores específicos de los factores V, VIII y X. En ocasiones también puede alterarse la polimerización de la fibrina con alargamiento del tiempo de trombina.

Proteínas

Es característico de la MW la aparición en el proteinograma electroforético de una banda o pico monoclonal, que mediante inmunofijación será identificada

como IgM monoclonal, con restricción de cadena ligera. Las Inmunoglobulinas normales (IgG e IgA) pueden estar disminuidas (inmunoparesis), pero menos que en el mieloma. Se puede detectar proteinuria de Bence Jones casi en la mitad los casos. Como se ha comentado, ocasionalmente la IgM puede tener actividad de anticuerpo, manifestándose como aglutinina fría, factor reumatoide o anticoagulante.

Otras pruebas bioquímicas

Otros hallazgos son:

- VSG muy elevada.
- Aumento de la viscosidad sanguínea.
- Aumento de la β_2 -microglobulina.
- Aumento de la proteína C reactiva (PCR).

Médula ósea

El aspirado medular muestra una infiltración de linfoplasmocitos, aunque también pueden verse abundantes linfocitos y células plasmáticas y algunos mastocitos (infiltración polimorfa).

La biopsia ósea es útil para definir el tipo de infiltración, distinguiendo entre intersticial, nodular, nodulointersticial y difusa. Como criterio diagnóstico, es obligatorio encontrar infiltración linfoplasmocitaria en la biopsia.

En el 90% de los pacientes con MW se encuentra la mutación MYD88 L265P en las células tumorales, que, aunque puede aparecer en algunos otros SLP, es casi patognomónica de la MW. También hay mutaciones en el gen CXCR4 en el 40% de los pacientes, y delección de cromosoma 6q23 en un tercio.

Inmunofenotipo

El perfil inmunofenotípico de la MW no es exclusivo pero puede ayudar en el

diagnóstico. Un hallazgo característico es la coexistencia de linfoplasmocitos y células plasmáticas pertenecientes al clon tumoral. Los linfoplasmocitos neoplásicos expresan un patrón con Inmunoglobulinas de superficie (SIg) monoclonal de tipo IgM (SIgM+), con restricción de la cadena ligera, positividad para los antígenos CD19, CD20, CD22 (débil) y CD25 y negatividad para CD3 y CD103. Los antígenos CD5, CD10 y CD23 suelen ser negativos, aunque pueden ser positivos en el 10-20% de los pacientes.

Como puede verse en la **tabla I**, el inmunofenotipo de la MW corresponde a un linfocito B con estadio madurativo intermedio entre la LLC y el mieloma.

Diagnóstico

El diagnóstico exige la presencia de la paraproteína monoclonal IgM y de una infiltración medular por linfoplasmocitos demostrada en la biopsia ósea. La presencia de la mutación MYD88 L265P y de infiltración medular por linfoplasmocitos con un inmunofenotipo compatible es suficiente para establecer el diagnóstico. La evaluación del paciente con MW

incluye las pruebas clínicas y de laboratorio que se exponen en la **tabla II**.

Pronóstico y tratamiento

La mediana de supervivencia de los pacientes con MW es de 11 años. En la **tabla III** se exponen tres grupos de riesgo atendiendo a la existencia de uno o varios factores de mal pronóstico, con supervivencias muy diferentes.

La complicación más frecuente es el desarrollo agudo o progresivo del síndrome de hiperviscosidad, que se trata mediante plasmaféresis periódicas que disminuyen con éxito el CM. Las transfusiones de hematíes para corregir la anemia deben considerar el riesgo de aumentar el síndrome de hiperviscosidad.

No todos los pacientes con diagnóstico de MW necesitan tratamiento inmediato. Los criterios internacionalmente admitidos para iniciar tratamiento son los pacientes que tengan complicaciones relacionadas con el CM IgM y/o síntomas relacionados con la infiltración de la médula ósea por las células neoplásicas como la aparición de citopenias, síntomas constitucionales y enfermedad

Tabla I. Inmunofenotipo de la macroglobulinemia de Waldenström y otras enfermedades afines

Marcador	LLC	MW/LLP	MM
SIg	Positivo	Positivo fuerte	Negativo
CIg	Negativo	Positivo	Positivo fuerte
CD5	Positivo	Positivo (20%)	Negativo
CD20	Positivo	Positivo	Negativo
CD38	Negativo	Positivo	Positivo fuerte

CIg: inmunoglobulina de citoplasma; LLC: leucemia linfocítica crónica; MM: mieloma múltiple; MW/LLP: macroglobulinemia de Waldenström/linfoma linfoplasmacítico; SIg: inmunoglobulina de superficie.

Tabla II. Evaluación de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström

Historia y examen físico

- Incluir la historia familiar de otros SLP y MW
- Examen del fondo de ojo (fotografiar y guardar)
- Revisión de sistemas (**tabla IV**)

Estudios de laboratorio

- Hemograma y bioquímica completa
- Niveles séricos de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM)
- Electroforesis en suero y orina con inmunofijación
- Beta₂-microglobulina

Solo si está clínicamente indicado (clínica que lo sugiera)

- Crioglobulinas
- Título de crioaglutininas
- Viscosidad del suero
- Serología de hepatitis B y C
- Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas

Aspirado de médula ósea y biopsia

- Inmunohistoquímica
- Citometría de flujo
- Estudio de mutación MYD88 L265P por PCR

Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis con contraste intravenoso para pacientes que están siendo considerados para tratamiento

MW: macroglobulinemia de Waldenström; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SLP: síndrome linfoproliferativo.

Tabla III. Grupos pronósticos en la macroglobulinemia de Waldenström

	Número de factores de riesgo	Supervivencia
Bajo riesgo	0-1 factores, que no sea la edad	143 meses
Intermedio	Edad avanzada o 2 factores	99 meses
Alto riesgo	3 o más factores	44 meses

Factores de mal pronóstico:

Edad > 65 años; Hb < 11,5 g/dl; plaquetas < 100 x 10⁹/l; componente monoclonal > 7 g/dl; beta₂-microglobulina superior a la normal.

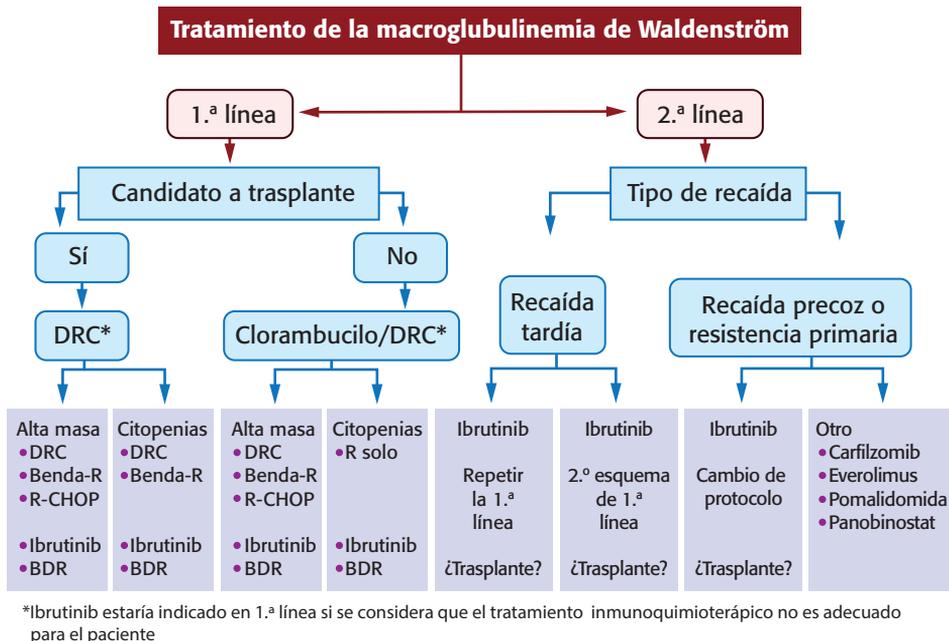
extramedular voluminosa. Los pacientes con hemoglobina (Hb) < 10 g/dl, plaquetas < 100 x 10⁹/l, adenopatías de gran tamaño (*bulky*), grandes organomegalías, hiperviscosidad sintomática, neuropatía grave, amiloidosis, crioglobulinemia, enfermedad por aglutininas frías o evidencia de transformación, requieren tratamiento urgente. Los pacientes asintomáticos o con solo alteraciones moderadas en las pruebas de laboratorio pueden observarse hasta la progresión.

Al empezar el tratamiento se debe considerar la necesidad o no de un rápido control de la enfermedad, la edad del paciente y si este es candidato a trasplante autólogo (**fig. 3**).

Existen varias alternativas de tratamiento, además de la plasmaféresis, que se debe usar inmediatamente en los pacientes con hiperviscosidad sintomática

y en aquellos con cifras de IgM > 4 g/dl antes de la administración de rituximab. El tratamiento antineoplásico incluye: 1) inmunoterapia sola con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab, ofatumumab); 2) inmunoterapia basada en combinaciones de rituximab con dexametasona y ciclofosfamida (DRC), con bendamustina (Benda-R) o con fludarabina (FCR); 3) combinaciones con bortezomib o con inmunomoduladores, y 4) inhibidores de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK) como el ibrutinib.

El tratamiento más utilizado en primera línea en pacientes sin comorbilidades es la inmunoterapia con DRC (1 ciclo cada 3 semanas, 6 ciclos), aunque en pacientes muy frágiles que no la toleren o con trastornos inmunológicos asociados como neuropatía por anticuerpos antimielina se puede utilizar el rituximab



► **Figura 3.** Algoritmo de tratamiento de la macroglubulinemia de Waldenström.

BDR: bortezomib, dexametasona y rituximab; Benda-R: bendamustina y rituximab; DRC: dexametasona, rituximab y ciclofosfamida; R: rituximab; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona.

solo (rituximab 375 mg/m² una dosis semanal, 4 + 4 semanas). Cuando existe urgencia para reducir la hiperviscosidad o insuficiencia renal, el bortezomib es un fármaco muy útil, a dosis de 1,3 mg/m² una o dos veces en semana, solo o asociado a dexametasona y rituximab (BDR). Más recientemente se han obtenido resultados excelentes con el inhibidor de la BTK ibrutinib (420 mg/día), aunque el mejor uso de este fármaco está todavía en investigación.

Como tratamiento de rescate se puede emplear el mismo tratamiento inicial si la recaída es tardía, y si es precoz algún otro régimen de los indicados, incluyendo análogos de las purinas. No obstante, aquí el fármaco más eficaz en esta situación es el ibrutinib, que consigue un 90% de respuestas. En casos muy seleccionados de pacientes jóvenes con mal pronóstico se puede considerar el trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos.

ENFERMEDADES DE CADENAS PESADAS

Las enfermedades de cadenas pesadas son SLP B, o discrasias de células plasmáticas que se caracterizan por la capacidad de liberar al plasma cantidades elevadas de moléculas incompletas de inmunoglobulinas, como son las cadenas pesadas. Ello determina también la excreción en orina de cadenas pesadas monoclonales cuya estructura es anómala. Son muy raras y suponen menos del 1% de las discrasias de células plasmáticas. La más frecuente es la de cadenas alfa.

El patrón electroforético del suero en estas enfermedades es heterogéneo: puede mostrar un CM que suele dar una banda ancha a diferencia de la estrecha visualizada en el mieloma, aunque también puede ser normal o incluso mostrar una hipogammaglobulinemia.

El diagnóstico se basa en la demostración por métodos inmunológicos de la cadena pesada de inmunoglobulinas en el suero, en el citoplasma de las células proliferantes, en el fluido intestinal o en la orina. La inmunolectroforesis y la inmunoselección permitirán la identificación de la cadena pesada y, dependiendo de su tipo, se considerarán las entidades que se detallan a continuación (**tabla IV**).

Enfermedad de cadenas pesadas gamma (enfermedad de Franklin)

La proteína anómala aumentada es una variante mutada de la cadena pesada gamma de las inmunoglobulinas con isotipo IgG. Su curso clínico es parecido al de un linfoma, con afectación del estado general, presencia de adenopatías generalizadas (66% de los casos) y hepatoesplenomegalia. Pueden presentar síndrome constitucional y síntomas B. No se suelen observar lesiones óseas. Es peculiar la afectación del tejido linfoides del anillo de Waldeyer y la existencia frecuente de una anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva. La médula ósea y el ganglio muestran un aumento de células plasmáticas, linfoplasmocitos y eosinófilos. Se suele asociar a linfoma no Hodgkin o a LLC B, aunque otras veces el comportamiento es el de una GMSI. También puede asociarse a trastornos autoinmunes hasta en un 25% de los casos. La enfermedad autoinmune más asociada es la artritis reumatoide, pero puede acompañar a otros trastornos como la anemia hemolítica positiva para la prueba de Coombs, la púrpura trombocitopénica o la miastenia grave, entre otras. En el suero se aprecia un CM de banda ancha en pocos casos, pero en la orina se puede detectar la cadena pesada gamma hasta en el 60% de las ocasiones. El curso clínico es variable, desde formas muy indolentes con larga supervivencia

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de las enfermedades de cadenas pesadas

	CP- γ Enfermedad de Franklin	CP- α Enfermedad de Seligman	CP- μ Enfermedad de Forte
Edad	Adultos	Jóvenes	Adultos
Infiltración linfocitaria	Médula ósea Anillo de Waldeyer	Lámina propia del intestino delgado	Células plasmáticas vacuoladas en la médula ósea
Clínica	Edema palatino	Síndrome de malabsorción	Similar a la LLC
Adenopatías	Periféricas (++)	Mesentéricas	Periféricas (+-)
Hepatoesplenome- galia	Presente	Ausente	Presente
Proteinuria de Bence Jones	Ausente	Ausente	Presente (generalmente κ)
Tratamiento	Poco eficaz Muerte por infecciones	Tetraciclinas Quimioterapia	Similar a la LLC

CP: cadenas pesadas; LLC: leucemia linfática crónica.

hasta otras formas más agresivas con tratamiento poco eficaz, aunque se han observado respuestas a la combinación de quimioterapia (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) y rituximab (R-CVP).

Enfermedad de cadenas pesadas alfa (enfermedad de Seligman)

Es la enfermedad de cadenas pesadas más frecuente y se ha puesto en relación con la infección crónica por *Campylobacter jejuni* o por *Giardia lamblia*. Se debe al aumento sérico de la porción Fc de la IgA mutada. La mayoría de los pacientes son varones jóvenes (segunda y tercera décadas de la vida) del área mediterránea. La clínica es fundamentalmente digestiva y son característicos el dolor abdominal, la malabsorción, la pérdida de peso, la diarrea y la esteatorrea. Es frecuente la aparición de ascitis y en algu-

nos casos de anasarca. La enfermedad, conocida antes como linfoma abdominal mediterráneo, se incluye hoy bajo el término *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado*, como una variante del linfoma de la zona marginal asociado a mucosas (linfomas MALT, véase el capítulo 18). Histológicamente, se aprecia una infiltración linfoplasmocitaria difusa de la lámina propia de la mucosa intestinal y lesiones linfoepiteliales, pero durante su evolución puede transformarse en un linfoma difuso de célula grande de tipo inmunoblástico. El diagnóstico se establece al identificar la cadena pesada en el suero, en el fluido intestinal o en el citoplasma de las células que infiltran la mucosa intestinal. Hay algunos casos descritos con afectación pulmonar de forma exclusiva. Clínicamente esta forma se caracteriza por disnea, hipoxemia en diferentes grados, infiltrados pulmonares

intersticiales y patrón restrictivo en la espirometría.

Las formas precoces poco avanzadas se tratan con antibióticos (tetraciclinas) y pueden curarse. En contraste, las avanzadas tienen mal pronóstico y se tratan con poliquimioterapia de tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), pese a lo cual la supervivencia global a 5 años es inferior al 10% de los pacientes.

Enfermedad de cadenas pesadas mu (enfermedad de Forte)

Es poco frecuente. Los pacientes con este trastorno inmunoproliferativo excretan en orina la cadena pesada de la IgM (μ) mutada, así como grandes cantidades de cadenas ligeras kappa. Dos tercios de los pacientes presentan proteinuria de Bence Jones. Suelen aparecer generalmente en el contexto de la LLC. La médula ósea presenta un infiltrado con características compartidas entre la MW y la LLC, con presencia de células plasmáticas vacuoladas. Clínicamente suelen presentar fracturas patológicas y con frecuencia ausencia de adenopatías, lo que la diferencia de la LLC típica. Casi todos los pacientes presentan esplenomegalia y dos tercios hepatomegalia. Es frecuente la anemia hiporregenerativa. El tratamiento es semejante al de la LLC y su curso evolutivo variable de meses a años.

Enfermedad de cadenas pesadas delta

En 1980 se describió el único caso publicado de la enfermedad de cadena delta. Se trataba de un paciente con clínica de MM e insuficiencia renal, en cuyo estudio proteico se demostró un CM que fue identificado como un tetrámero de cadenas pesadas delta. El enfermo falleció por insuficiencia renal progresiva y el

estudio histológico mostró depósitos subendoteliales en el glomérulo renal.

CRIOGLOBULINEMIA

Las crioglobulinas son proteínas séricas que precipitan con el frío. Pueden ser clasificadas según su composición en crioglobulinas monoclonales (tipo 1), si están constituidas exclusivamente por una inmunoglobulina monoclonal (generalmente IgM o IgG, y raramente IgA o Bence Jones), y crioglobulinas mixtas (tipo 2), formadas por inmunocomplejos en los que el anticuerpo puede ser de naturaleza monoclonal o policlonal. Las crioglobulinas de tipo 1 se asocian al mieloma, a la MW y a SLP, y producen síntomas de intolerancia al frío, como fenómeno de Raynaud, púrpura, urticaria a *frigore*, neuropatía, úlceras y gangrena en las extremidades.

En el caso de las crioglobulinas de tipo 2 (complejos IgM-IgG, IgG-IgG e IgA-IgG), la clínica viene determinada por la precipitación en el endotelio vascular de los complejos antígeno-anticuerpo durante la exposición al frío, que dan lugar a un síndrome de púrpura, artralgia y daño glomerular con hematuria. Estas crioglobulinas se asocian a enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso y la hepatitis crónica.

Como es obvio, la protección contra el frío y el tratamiento de la enfermedad de base son medidas inmediatas que se deben adoptar. En casos graves, la asociación de agentes alquilantes y esteroides y la plasmaféresis pueden resultar beneficiosos.

AMILOIDOSIS

Las amiloidosis engloban un conjunto de enfermedades que tienen en común el depósito extracelular de amilo-

de. Se trata de una sustancia fibrilar que al microscopio de luz aparece como homogénea y amorfa. Es de color rosa con la tinción hematoxilina-eosina. Con la tinción rojo Congo el depósito es de color rojo ladrillo y ofrece una birrefringencia de color verde manzana si tras esta tinción se examina con luz polarizada. Su examen con microscopio electrónico demuestra una estructura de fibrillas de 600-800 nm de longitud y 50-150 nm de anchura.

Las fibrillas de amiloide están compuestas por proteínas de bajo peso molecular que precipitan en los tejidos como consecuencia de la exposición crónica a un exceso de proteína, o son productos insolubles del catabolismo de una proteína precursora. En el mecanismo patogénico interviene el plegamiento anormal de la proteína en forma de láminas beta y su resistencia a la proteólisis y a la fagocitosis.

Todos los tipos de amiloide están compuestos de un componente P y de la proteína fibrilar específica. El componente P (glicoproteína de la región α_2 -globina), que está presente en todas las formas de amiloidosis, se sintetiza en el hígado y constituye el 10% del total de proteína depositada. En función de la proteína fibrilar específica que constituya el amiloide se clasifican los distintos tipos de amiloidosis. La proteína fibrilar específica puede estar compuesta por los siguientes elementos:

- *Cadenas ligeras de inmunoglobulinas (proteína AL)*: es el componente fibrilar en la amiloidosis primaria, y puede estar formado por toda la cadena ligera (más frecuente lambda) o solo por la región variable.
- *Proteína AA*: es el componente fibrilar de la amiloidosis secundaria. La proteína AA deriva de la proteólisis de un precursor sérico denominado

amiloide sérico A, que es un reactante de fase aguda producido en el hígado en respuesta a múltiples citocinas y que circula en el suero unido a lipoproteínas de alta densidad.

- *Prealbúmina, lisozima, apolipoproteína A1, fibrinógeno A*: cada una de ellos constituye el componente fibrilar en ciertas amiloidosis hereditarias, conocidas también como amiloidosis familiares viscerales.
- *Transtiretina*: es el componente principal en la conocida como amiloidosis senil. También existe una forma genética de transtiretina mutada que predispone al desarrollo de amiloidosis.
- *Beta₂-microglobulina*: se deposita en la amiloidosis renal.
- *Proteína beta o A4*: se deposita en la enfermedad de Alzheimer.

Clasificación

Al menos 25 proteínas pueden formar fibrillas de amiloide. Las diferentes formas de amiloidosis se pueden clasificar según el tipo de proteína amiloidogénica (que es la más adecuada), la etiología (primaria o secundaria) y la distribución de los depósitos de amiloide, que pueden ser localizados o sistémicos. En la amiloidosis localizada, la proteína amiloidogénica se produce localmente en el tejido donde se deposita, mientras que en la amiloidosis sistémica se origina en un lugar alejado del depósito. En la **tabla V** se expone una clasificación de las amiloidosis que recoge estos conceptos.

Las proteínas AL, AA y transtiretina son las que conforman más del 80% de las amiloidosis. La amiloidosis primaria (AL), formada a expensas del depósito de cadenas ligeras lambda, se incluye dentro de las discrasias de células plasmáticas y es la que con más frecuencia atiende el hematólogo.

Tabla V. Clasificación de las amiloidosis

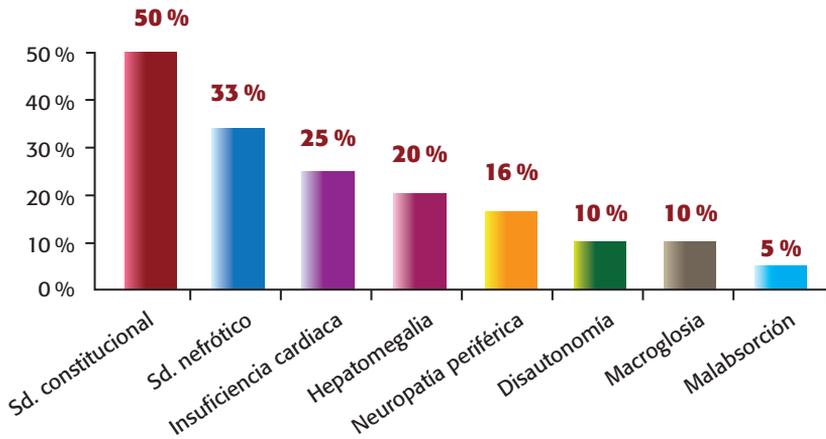
Tipo	Proteína fibrilar	Entidad clínica asociada
Sistémica	Cadenas ligeras de Ig (AL) AA Transtiretina Beta ₂ -microglobulina Cadenas pesadas de Ig	Discrasias de células plasmáticas Amiloidosis secundaria (inflamación crónica, infecciones crónicas, fiebre mediterránea familiar...) Amiloidosis cardíaca (familiar o senil) Amiloidosis asociada a diálisis Amiloidosis sistémica
Hereditarias	Cadena alfa de fibrinógeno Apolipoproteína A1 y A2 Lisozima	Amiloidosis familiares viscerales (hereditarias)
Sistema nervioso central	Proteína β Proteína priónica	Enfermedad de Alzheimer Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnio familiar fatal, kuru
Localizada	Calcitonina Prolactina Queratina Medina	Carcinoma medular de tiroides Amiloidosis pituitaria Amiloidosis cutánea Amiloidosis aórtica en ancianos

Clínica y analítica

Los signos y los síntomas se derivan del depósito de amiloide en los diferentes órganos, preferentemente en el músculo esquelético, en la cápsula articular y en los ligamentos, en el tracto gastrointestinal, en los nervios periféricos, en el corazón, en el riñón y en el hígado. La clínica, puede ser insidiosa y muy variada y refleja afectación multiorgánica. Son frecuentes la debilidad, la pérdida de peso, la diarrea crónica, el síndrome de túnel carpiano, las parestesias, la hipotensión ortostática, la insuficiencia cardíaca y el síndrome nefrótico (**fig. 4**). En la exploración física es llamativa la macroglosia (**fig. 5**), la hepatomegalia, los edemas periféricos y la púrpura, que

puede aparecer en la cara o en el cuello, en forma de efélides o con localización periorbitaria ("ojos de mapache"). Las hemorragias a veces son secundarias a un déficit adquirido del factor X y/o fibrinógeno, que se une al amiloide, dejando de ejercer su función de forma correcta.

Entre las alteraciones analíticas más relevantes figuran la anemia y la proteinuria (sobre todo a expensas de albuminuria y microalbuminuria por el daño glomerular). En la amiloidosis primaria se observa un pequeño pico monoclonal en el suero o en la orina de la mayoría de los pacientes, siendo más frecuente la cadena ligera lambda. Cuando sospechamos una amiloidosis primaria por la presencia de la clínica y una inmunofijación en suero u orina positivas está recomendado



► **Figura 4.** Manifestaciones clínicas de la amiloidosis.

realizar un aspirado de médula ósea con estudio inmunofenotípico, así como una serie ósea radiológica con el fin de realizar el diagnóstico diferencial con el MM y otras discrasias de células plasmáticas. En la amiloidosis primaria no siempre se observa una infiltración de células plasmáticas en médula ósea. A diferencia del MM las lesiones osteolíticas suelen estar ausentes con mayor frecuencia, y predomina la clínica de insuficiencia cardíaca. La insuficiencia renal con proteinuria elevada en orina recogida de 24 horas es común al amiloidosis y al MM, si bien en el primer caso lo más frecuente es que sea debida a la presencia de albuminuria mientras que en el MM es a expensas de cadenas ligeras libres en orina (proteinuria de Bence Jones).

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico es histológico y depende de la demostración del depósito de amiloide en los tejidos. La punción aspiración con aguja fina de la grasa abdominal es la técnica más sensible (80% de sensibilidad), por lo que se considera la técnica de elección. En



► **Figura 5.** Amiloidosis: macroglosia.

caso de evidenciar el amiloide mediante esta técnica, está indicado realizar otras como la biopsia de grasa subcutánea para identificar, mediante inmunohistoquímica o espectrometría de masas, el tipo de proteína precursora que permita establecer el diagnóstico definitivo del órgano afecto. Otras localizaciones donde se puede objetivar la presencia del amiloide son el recto (biopsia rectal) o la mucosa oral o lingual (biopsia de lengua). En determinadas situaciones es necesario realizar una biopsia renal, hepática o incluso endomiocárdica para establecer el diagnóstico.

La afectación de los diferentes órganos debe estudiarse con parámetros analíticos específicos de los mismos. Así, la afectación renal debe investigarse mediante los niveles de creatinina en sangre y la proteinuria de 24 horas, incluyendo la determinación de albuminuria y la cuantificación de CM en orina. La cuantificación de troponina I y del péptido pronatriurético cerebral (NT-pro-BNP) es muy específica de la afectación cardiaca y tiene valor pronóstico.

El tratamiento de elección de la amiloidosis primaria en pacientes menores de 65 años con buen estado general, función cardiaca preservada y con menos de tres órganos afectados, es la quimioterapia con melfalán a dosis altas y rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En aquellos pacientes que logran alcanzar respuesta

completa, la supervivencia puede superar los 10 años. En el resto de pacientes, el tratamiento de elección continúa siendo la quimioterapia basada en agentes alquilantes a dosis más bajas y esteroides (melfalán y dexametasona), y la realización de controles mensuales por el hematólogo. Los resultados de este esquema son insatisfactorios y la muerte sobreviene en muchos casos por insuficiencia cardiaca o fallo renal, con una mediana de supervivencia de 2-3 años. El principal factor pronóstico adverso es la afectación cardiaca en el momento del diagnóstico. En algunos subgrupos de pacientes, como los que tienen insuficiencia renal, se emplean fármacos inhibidores del proteasoma (bortezomib) e inmunomodulares (lenalidomida).

La amiloidosis secundaria se trata corrigiendo la enfermedad de base.

21

PATOLOGÍA DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

J. L. Bello López, J. M. Moraleda Jiménez

Introducción. Ontogenia del sistema mononuclear fagocítico. Aspectos funcionales del sistema mononuclear fagocítico. Introducción a la patología del sistema mononuclear fagocítico

INTRODUCCIÓN

En 1924 Aschoff y Kiyona propusieron el término *sistema reticuloendotelial* (SRE) para designar a un conjunto de células que parecían tener un origen común y compartían una serie de propiedades básicas: las de desplazarse, fagocitar y destruir o almacenar sustancias extrañas. A lo largo de los años fueron incluyéndose en este sistema, no siempre de forma acertada, diversos elementos celulares, lo que dio lugar a cierto grado de confusión en la comprensión del SRE. Un mejor conocimiento de las células que se incluían en este sistema obligó a los expertos a una revisión del mismo, y así, en 1969, en una reunión presidida por Van Furth, surgió la idea de agrupar todas las células mononucleadas, altamente fagocíticas, en un sistema denominado *sistema mononuclear fagocítico* (SMF). En la actualidad, bajo este término se engloba a un conjunto celular muy heterogéneo en el que se incluyen los monocitos, los macrófagos, los histiocitos y las células dendríticas, con un papel central tanto en la inmunidad innata

y adquirida contra los patógenos como en el proceso inflamatorio.

ONTOGENIA DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

El SMF se genera a partir de las células madre pluripotentes de la médula ósea, que sufren varios estados intermedios de diferenciación hasta llegar al monocito, que alcanza el torrente circulatorio para pasar a los tejidos, donde se transforma en los macrófagos residentes de los tejidos y en células presentadoras de antígeno (CPA) o dendríticas (CD), respectivamente. Pese a que esta visión del monocito como célula central en la ontogenia del SMF es aún aceptada, hoy sabemos que los macrófagos y las CD tienen una gran heterogeneidad en relación con su origen, fenotipo, localización tisular, potencial proliferativo y funciones. Así, los macrófagos y las CD pueden dividirse en tres grandes grupos:

- Células de Langerhans de la epidermis y la microglía (macrófagos del sistema nervioso central).

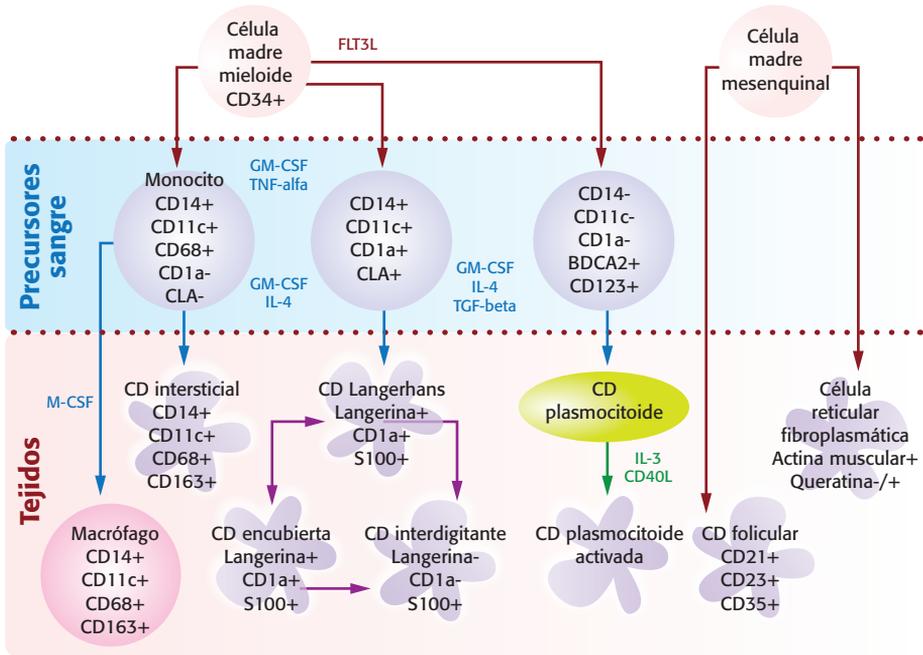
- Células dendríticas convencionales (reguladoras de la respuesta inmune).
- Células derivadas de los monocitos sanguíneos, en respuesta a la inflamación o la infección.

La gran mayoría de estas células tienen un precursor medular común conocido como progenitor de las células macrofágicas-dendríticas (pCMD), que comparte marcadores fenotípicos con los progenitores granulomonocíticos (unidad formadora de colonias [UFC] granulomonocítica), como CD34 y CD16, pero que expresa específicamente el receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), CD115, y el receptor de la quimiocina CX3CR1.

Bajo el término *células dendríticas* identificamos hoy un grupo de células caracterizadas por su función de célula accesoria presentadora de antígeno con una morfología distinguida por un aspecto de estrella interdigitante, con presencia en muchos tejidos, como la piel, los ganglios linfáticos, el pulmón o el intestino, y un enorme poder para estimular linfocitos T nativos (*naive*), así como linfocitos B, células *natural killer* (NK) y linfocitos T tipo NK. Funcionalmente están especializadas en atrapar, transportar, procesar y presentar antígenos a otras células del sistema inmunitario en el contexto del sistema HLA. Además del pCMD previamente expuesto, también se admite que las CD pueden tener su origen en un precursor hematopoyético de línea mielóide CD34+, desde el que derivarían tanto los monocitos como los precursores de los pCD (progenitores de las células dendríticas). Estos pCD se agrupan en dos grandes poblaciones: los precursores mieloides de CD (pCD mieloides) y los precursores plasmocitoides de CD (pCD plasmocitoides). Los primeros se caracterizan por presentar

marcadores mieloides como CD11b, CD11c, CD13, CD14 y CD33. Por el contrario, los pCD plasmocitoides presentan ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la cadena alfa del receptor de célula T, y producen grandes cantidades de interferón. A su vez, los pCD mieloides se pueden subclasificar en dos tipos dependiendo de la expresión del antígeno CD141 (células dendríticas mieloides tipo 1) o de la expresión de CD1c (células dendríticas mieloides tipo 2). Junto a estas CD de origen hematopoyético de la línea primitiva del SMF se han descrito otras, como las CD foliculares o las células del retículo fibroblástico, cuyo origen podrían ser células madre mesenquimales. Estas células expresan actina y queratina (**fig. 1**).

El tiempo que transcurre desde la formación de los primeros precursores monocíticos a los monocitos en la médula ósea es de unos 6 días. Los monocitos pueden permanecer en la médula ósea hasta 1 día, pero enseguida alcanzan la sangre periférica, ya que, a diferencia de lo que sucede en los granulocitos, no existe un *pool* medular de monocitos. Un adulto sano produce alrededor de $9,5 \times 10^8$ monocitos diarios. En la sangre periférica permanecen poco tiempo (2-3 días) y, por diapédesis, emigran a los tejidos, donde se transforman en macrófagos con funciones especializadas adaptadas para lugares anatómicos específicos. Los macrófagos residentes en los tejidos se denominan *histiocitos*, que es un término morfológico. Los macrófagos son células grandes y ovaladas que tienen como misión el aclaramiento de los gérmenes, las células apoptóticas y los desechos celulares. En contraste, las células dendríticas son células de morfología estrellada que presentan antígenos en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y activan a las células T *naive*. Diversos



► **Figura 1.** Origen común de macrófagos y células dendríticas (CD) de un precursor hematopoyético frente a un origen diferente de las CD foliculares.

CD: células dendríticas; CD40L: ligando de CD40; FLT3L: ligando de FTL3; GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos-monocitos; IL: interleucina; TGF: factor de crecimiento transformante.

estudios, especialmente en sujetos que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea alogénico, han demostrado el origen monocitario de los siguientes elementos celulares: células de Langerhans de la piel, macrófagos alveolar e intersticial del pulmón, macrófagos del riñón y glándulas endocrinas, células de Kupffer hepáticas, macrófagos de los ganglios, del bazo, de las serosas (peritoneal y pleural) y de la médula ósea, la microglía del sistema nervioso central (SNC), los histiocitos del tejido conectivo y los osteoclastos (**tabla I**).

La producción de las células del SMF está autorregulada de acuerdo con las necesidades periféricas. Así, en respuesta a un estímulo antigénico, a las endotoxinas bacterianas o a la inflamación, el

macrófago tisular libera factores de crecimiento (factor estimulante de colonias macrófagos [M-CSF], o de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]), que estimulan la producción monocitaria. También liberan interleucina (IL) 1 y factor de necrosis tumoral (TNF), que de forma indirecta provocan la liberación de GM-CSF y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) por los fibroblastos y las células endoteliales. Estos mismos estímulos y la liberación de quimiocinas locales (CCL2, CCL7) determinan la emigración desde la médula a los tejidos.

La identificación de las células del SMF puede realizarse, además de por la morfología convencional, por medio de tinciones citoquímicas, pero, sobre todo, mediante la detección por citometría de

Tabla I. Células del sistema mononuclear fagocítico

Médula ósea

- Monoblasto
- Promonocito
- Monocito
- Células precursoras dendríticas

Sangre periférica

- Monocitos

Tejidos

- Médula ósea (macrófagos y osteoclastos)
- Macrófagos intestinales
- Sistema nervioso central (microglía)
- Hígado (células de Kupffer)
- Pulmón (células intersticiales y alveolares)
- Ganglio linfático (células dendríticas interdigitantes, células dendríticas intersticiales, células dendríticas foliculares)
- Piel (células de Langerhans)
- Macrófagos esplénicos
- Macrófagos sinoviales (células de tipo A)
- Macrófagos del riñón
- Macrófagos de la leche
- Macrófagos del aparato reproductor (testículo y ovario)
- Macrófagos de las serosas (peritoneo, pleura)

flujo de antígenos de superficie, que permite discriminar los diferentes subtipos celulares (**tabla II**).

ASPECTOS FUNCIONALES DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

La gran capacidad fagocítica, metabólica y secretora de los macrófagos hace de esta célula un pilar fundamental en una sorprendente diversidad de funciones en la homeostasia corporal. De entre ellas cabe destacar su función de defensa contra la infección, el aclaramiento de células viejas y productos de desecho, su función como mediador de la respuesta inflamatoria y su papel en la respuesta inmune. Para desarrollar estas funciones

tan variadas, el SMF posee un amplio rango de receptores de superficie, que se exponen en la **tabla III**.

Activación de macrófagos

Un paso fundamental dentro del funcionalismo del macrófago son los fenómenos responsables de su activación, que transforman al macrófago en reposo de los tejidos periféricos en una célula muy activa capaz de desarrollar las propiedades funcionales de este sistema celular. Dicha activación está mediada por distintas citocinas liberadas por los linfocitos T, fundamentalmente el interferón gamma (IFN- γ) y el GM-CSF. Las consecuencias principales de la activación de los macrófagos son:

Tabla II. Marcadores inmunofenotípicos de las células del sistema mononuclear fagocítico

	CL	CDI	CDF	CDP	Mac	CDID
HLA clase II	+c	++s	-	+	+	+/-
Receptores Fc	-	-	+	-	+	-
CD1a	++	-	-	-	-	-
CD4	+	+	+	+	+	+/-
CD21	-	-	++	-	-	-
CD35	-	-	++	-	-	-
CD68	+/-	+/-	-	++	++	+
CD123	-	-	-	++	-	-
CD163	-	-	-	-	++	-
Factor XIIIa	-	-	+/-	-	-	++
Fascina	-	++	+/>++	-	-/+	+
Langerina	++	-	-	-	-	-
Lisozima	+/-	-	-	-	+	-
S100	++	++	+/-	-	+/-	+/-
TLC1	--	-	-	+	-	-

CDF: célula dendrítica folicular; CDI: célula dendrítica intersticial; CDID: célula dendrítica interdigitante; CDP: célula dendrítica plasmocitoide; CL: célula de Langerhans; FC: fragmento cristizable de las inmunoglobulinas; Mac: macrófago.

- Aumento de la actividad microbicida.
- Aumento del quimiotactismo.
- Aumento de la actividad fagocítica de partículas y de pinocitosis.
- Aumento de la expresión de antígenos leucocitarios humanos (HLP) de clase II.
- Aumento del número de receptores para el fragmento cristizable (Fc) de las inmunoglobulinas (Ig) y para el C3.
- Liberación de diversas citocinas (IL-1, TNF, IFN- α e IFN- β), de activadores de la fibrinólisis, prostaglandinas, etc.

Función antimicrobiana

Los macrófagos activados son células efectoras fundamentales para eliminar determinados microorganismos, como micobacterias, *Toxoplasma*, *Leishmania* y algunos hongos. Una vez fagocitados, la muerte intracelular se produce por mecanismos similares (generación de especies reactivas de oxígeno y ácido hipocloroso) a los que acontecen en los neutrófilos. Sin embargo, la capacidad microbicida de los macrófagos depende en parte de su activación mediada por

Tabla III. Receptores de superficie de las células del sistema mononuclear fagocítico

- Receptores para el fragmento cristalizante (Fc) de las inmunoglobulinas
- Receptores para el complemento (C3b, C3bi, C5a, C1q)
- Receptores para citocinas y factores de crecimiento (MIF, MAF, LIF, IL-1, IL-2, IL-3 e IL-4; IFN, GM-CSF, M-CSF)
- Receptores tipo Toll (TLR), HSP, CD1, etc.
- Receptores hormonales (insulina, esteroides, angiotensina)
- Receptores de péptidos (H1, H2, 5-HT, endorfinas, vitamina D)
- Receptores de transferrina, lactoferrina y lipoproteínas
- Receptores para factores de coagulación y anticoagulantes
- Otros (laminina, fibronectina, agonistas colinérgicos, etc.)

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; HSP: proteínas de shock térmico; IFN: interferón; IL: interleucina; LIF: factor inhibidor de leucemia; M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; MAF: factor activador de los macrófagos; MIF: factor inhibidor de macrófagos.

linfocitos T. De ahí que, en ocasiones, algunos microorganismos sean capaces de sobrevivir e incluso multiplicarse en el interior del macrófago, generando como respuesta la fusión de los mismos (células gigantes) y la aparición de los característicos granulomas.

Función de aclaramiento

Los macrófagos se encargan de retirar de la circulación los hematíes senescentes y células apoptóticas, proteínas desnaturalizadas, lípidos, sustancias tóxicas y agentes extraños al organismo.

Función mediadora de la respuesta inflamatoria

Una vez en el foco inflamatorio, merced a su capacidad de emigración y quimiotaxis, los monocitos secretan una importante cantidad de citocinas, que son en gran parte responsables del desarrollo y de la regulación de la respuesta inflamatoria. Entre ellas, la IL-1 y el TNF- α adquieren una particular relevancia, ya que son responsables de la estimulación de la síntesis hepática de los

reactantes de fase aguda (fibrinógeno, haptoglobina, proteína C reactiva, etc.), secreción de prostaglandinas, quimiotaxis y activación de neutrófilos, secreción de múltiples factores de crecimiento, acción pirógena, somnolencia, anorexia, proteólisis muscular, etc. En este sentido, se considera que las células del SMF son un componente clave de la inflamación y que contribuyen de manera notable a la patogenia de las enfermedades inflamatorias, incluyendo la arteriosclerosis.

Función inmunológica

La participación del SMF en la respuesta inmune específica presenta un doble aspecto, un papel inductor y otro modulador, que lleva a cabo el macrófago/CD a través de las siguientes actividades:

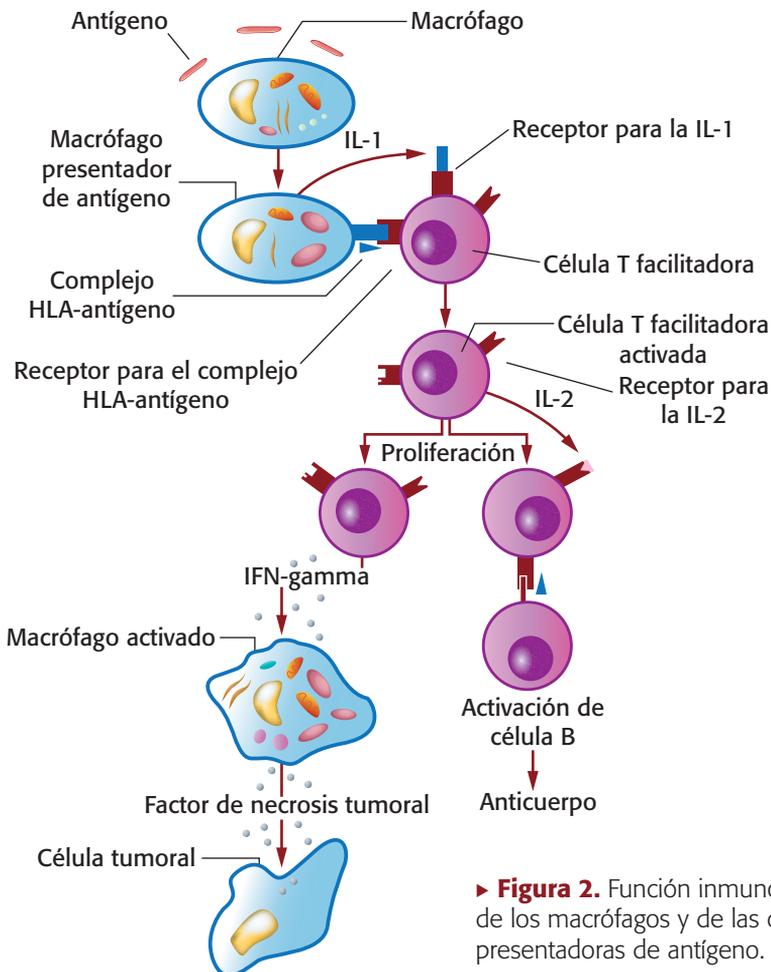
- El material antigénico es fagocitado y procesado en fragmentos más pequeños por varios grupos celulares especializados que se denominan genéricamente células presentadoras de antígeno (CPA), entre las que destacan las CD y los macrófagos.

Una vez procesado, el fragmento antigénico se muestra de forma restrictiva, esto es, en unión de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) a los linfocitos T. La captación del antígeno por la CPA se ve favorecida por la opsonización del mismo con anticuerpos y/o complemento, moléculas para las cuales posee receptores específicos en su superficie Fc y C3.

- Las CPA liberan distintas citocinas que modulan y amplifican la res-

puesta inmune, como son la IL-1, el TNF, la IL-6, la IL-10 y algunos IFN y factores de crecimiento hematopoyético (fig. 2).

Las funciones de las CD en la respuesta inmune adquirida son múltiples y se están investigando aún, aunque ya sabemos que su papel es crítico en la iniciación de la respuesta inmune como CPA, así como en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio y en la vigilancia inmune antitumoral.



► **Figura 2.** Función inmunológica de los macrófagos y de las células presentadoras de antígeno.

HLA: antígenos leucocitarios humanos; IFN: interferón; IL: interleucina.

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Existen un gran número de procesos patológicos que implican una alteración del SMF y que comprenden desde situaciones donde lo fundamental es una proliferación reactiva benigna, fenómenos hiperinflamatorios muy graves, hasta procesos francamente neoplásicos, pasando por las enfermedades de depósito o tesarismóticas (**tabla IV**). Recientemente se ha publicado una nueva clasificación de las histiocitosis y neoplasias de la línea macrófago-dendrítica por parte de la Sociedad Internacional de Histiocitosis, que considera cinco grandes grupos, con más de 25 entidades diferentes. Dada

su heterogeneidad y teniendo en cuenta que muchas de ellas son estudiadas en otras partes de esta obra, vamos a incluir en el presente capítulo las enfermedades con mayor relevancia clínica que no han sido consideradas previamente.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) no es una enfermedad sino un síndrome, que se caracteriza por una inflamación exagerada y descontrolada causada por la excesiva activación de linfocitos T CD8+ y macrófagos, que producen altos niveles de citocinas proinflamatorias, las cuales determinan la aparición de fallo orgánico progresivo y eventualmente la muerte. Su incidencia

Tabla IV. Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico

Proliferaciones histiocíticas no neoplásicas

- Linfohistiocitosis hemofagocítica:
 - Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o primaria
 - Linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida o secundaria
- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

Neoplasias de histiocitos y de células dendríticas

- Histiocitosis de células de Langerhans. Histiocitosis X
- Sarcoma de células de Langerhans
- Sarcoma histiocítico
- Sarcoma de células dendríticas foliculares
- Sarcoma de células dendríticas interdigitantes
- Otros tumores raros de células dendríticas
- Xantogranuloma juvenil diseminado
- Enfermedad de Erdheim-Chester
- Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides

Neoplasias de monocitos

- Leucemia mielomonocítica crónica
- Leucemia mioide aguda mielomonocítica y monoblástica (M4 y M5 de la FAB)

Histiocitosis acumulativas o por depósito (tesaurismosis)

- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Enfermedad de Fabry

aproximada es de 1,2 casos por millón de habitantes por año. La LHH puede encontrarse asociada a una gran variedad de condiciones tanto genéticas como adquiridas, y ocurre en todas las edades.

El episodio patogénico fundamental es la ausencia o alteración de la función de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos asociadas a una excesiva activación de macrófagos.

El cuadro clínico se identifica con la tríada: fiebre prolongada, esplenomegalia y citopenias. También es común la presencia de adenopatías, ictericia, exantema y síntomas neurológicos muy variados, como parálisis de pares craneales, ataxia, convulsiones o alteraciones del nivel de consciencia.

Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran los siguientes:

- Citopenias que afectan a ≥ 2 líneas
- Aumento de los triglicéridos > 265 mg/dl.
- Aumento de la ferritina > 500 mg/l.
- Disminución del fibrinógeno $< 1,5$ g/l.
- Aumento del receptor soluble de la IL-2 (sCD25) y de CD163, un marcador de macrófagos activados.
- Aumento de la bilirrubina y las transaminasas.
- Baja o nula actividad funcional de las células NK.

La hemofagocitosis en la médula ósea, ganglios o bazo, responsable de las citopenias, se manifiesta en grado variable, y está presente en una minoría de casos al inicio de la enfermedad, pero se va desarrollando a medida que esta progresa.

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

Se inicia durante el primer año de vida en la mayoría de los niños afectos

(1 de cada 50.000 nacimientos). La herencia es autosómica recesiva, y en su fisiopatología subyace una disfunción en las células NK y T. Recientemente se han descrito alteraciones genéticas en diferentes cromosomas (9, 10 y otros), que afectan a genes que codifican proteínas como las perforinas, las granzimas y otras serinproteasas, que son los elementos fundamentales de los gránulos citolíticos de las células NK y los linfocitos T citotóxicos, y que explican la patogenia de esta enfermedad.

Después de un pequeño intervalo libre de síntomas tras el nacimiento, la clínica de la LHH familiar se caracteriza por un cuadro febril, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, afectación del SNC y evolución rápidamente fatal. Puede demostrarse pancitopenia periférica, hipofibrinogenemia y aumento de triglicéridos, betalipoproteínas y ferritina sérica. El examen histológico revela una infiltración difusa por histiocitos atípicos y fenómenos de hemofagocitosis. El líquido cefalorraquídeo muestra hiperproteíorraquia y aumento de células mononucleadas.

Sin tratamiento la supervivencia es de menos de 6 meses, debido al fallo multiorgánico progresivo. El tratamiento inicial se basa en una combinación de inmunosupresores y quimioterapia proapoptótica. Se realiza con dexametasona y etopósido, y se añade terapia intratecal con metotrexato e hidrocortisona si hay evidencia de afectación del SNC. Otros fármacos utilizados son la gammaglobulina antitumoral (ATG) y la ciclosporina A. Los pacientes en los que se demuestran mutaciones genéticas, afectación del SNC o respuesta incompleta al tratamiento, son considerados de alto riesgo, y la terapia de elección es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida.

Linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida

Cuando hablamos de este grupo de LHH nos referimos a los pacientes adultos o niños mayores que no presentan historia familiar o alteración genética conocida. Sin embargo, es cada vez más frecuente en estos “casos secundarios” el hallazgo de alteraciones genéticas que hacen difícil la separación de los casos considerados como “primarios”.

Este cuadro de hiperinflamación reactiva puede ser desencadenado por diferentes etiologías infecciosas, metabólicas, autoinmunes y neoplásicas. La variedad más importante, por su mayor frecuencia, es la LHH asociada a infecciones virales del grupo herpes, particularmente al virus de Epstein-Barr (VEB). Cualquier infección viral, bacteriana, fúngica o por protozoos puede estar implicada en la LHH adquirida. Los linfomas que se asocian a esta LHH se suelen presentar en pacientes adultos y son frecuentemente de inmunofenotipo T.

El *síndrome de activación macrofágica* es una variante de la LHH adquirida que ocurre en pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Ha sido descrito en la artritis idiopática sistémica juvenil, pero también en el lupus eritematoso sistémico y en otras enfermedades reumáticas.

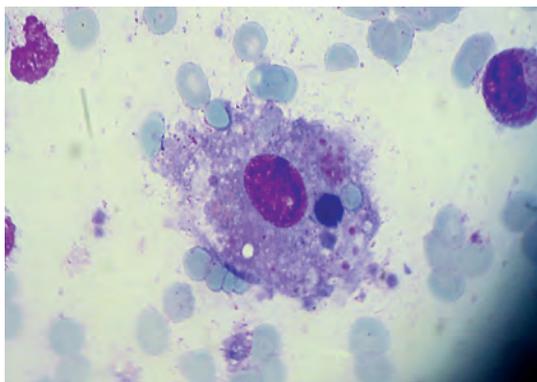
La importancia que posee el reconocimiento de este síndrome es el de diferenciarlo de la patología histiocítica maligna, ya que el pronóstico y el tratamiento son diferentes.

Las características clínicas del proceso son debidas a un aumento de la respuesta inflamatoria, secundarias a la secreción exagerada de citocinas proinflamatorias como el IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12 y el M-CSF. Estos mediadores son secretados por los linfocitos T y los histiocitos activados que infiltran todos

los tejidos, y pueden culminar en la necrosis tisular y en el fallo orgánico. Estas citocinas son también responsables de la activación macrofágica con la subsiguiente hemofagocitosis, así como del desarrollo de los marcadores de laboratorio típicos de la enfermedad. Pese a la expansión excesiva y a la activación de las células citotóxicas, también se observa una alteración funcional de las células NK y de los linfocitos citotóxicos.

La clínica inicial de estos síndromes es variable, pero progresivamente se desarrolla fiebre elevada, afectación importante del estado general, hepatoesplenomegalia, erupción cutánea y ocasional infiltrado pulmonar bilateral. Biológicamente, destaca un grado variable de pancitopenia periférica, anomalías en las pruebas de función hepática y de la hemostasia, con incremento de los reactantes de fase aguda. El estudio de la biopsia medular muestra abundantes histiocitos fagocitando hematíes, leucocitos y plaquetas, un fenómeno llamado hemofagocitosis (**fig. 3**) que también se observan en el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos. El diagnóstico se basa en la clínica y en los criterios de laboratorio expuestos previamente.

El tratamiento se debe iniciar tras el diagnóstico o si existe una elevada sospecha clínica de LHH, ya que la supervivencia depende de la rápida instauración del mismo. En los pacientes clínicamente estables y no graves se puede hacer un tratamiento específico en base al factor desencadenante con o sin esteroides. Sin embargo, la mayoría de los casos, especialmente en los pacientes con un cuadro agudo o que presentan un deterioro progresivo, se debe iniciar el tratamiento agresivo antes de obtener los resultados definitivos de todos los estudios diagnósticos. Con excepción de los cuadros autoinmunes y de los secundarios a neoplasias, la terapia inicial en los cuadros



► **Figura 3.** Hemofagocitosis. Macrófago, un hematíe, un linfocito y plaquetas fagocitados en su citoplasma.

agresivos es la misma en los pacientes con sospecha de LHH familiar o secundaria. Los pacientes con neoplasias hematológicas, las respuestas incompletas y la afectación del SNC son considerados dentro del grupo de alto riesgo y se debe valorar la posibilidad de un trasplante de precursores hematopoyéticos de intensidad reducida. El rituximab puede ser útil para controlar la infección por el VEB.

Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

En 1969, Rosai y Dorfman describieron una enfermedad autolimitada, caracterizada por la aparición de grandes adenopatías de evolución prolongada, sin apenas repercusión sistémica y con buen pronóstico clínico. La etiología es desconocida y, aunque se ha involucrado la infección por el herpesvirus tipo 6 como agente etiológico en algunos casos, lo único evidente es que el trastorno aparece como consecuencia de una respuesta inmunológica aberrante.

La histiocitosis sinusal es un proceso infrecuente, con una mayor incidencia en jóvenes en torno a los 20 años y en sujetos de raza negra. Suele cursar con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y mazacotes adenopáticos indoloros, espe-

cialmente en las regiones laterocervicales y supraclaviculares (cuello proconsular). Puede haber afectación ganglionar a nivel mediastínico, retroperitoneal e inguinal, o incluso infiltración extranodal en el 43% de los casos.

Casi constantemente existe un incremento de la velocidad de sedimentación globular. Son también frecuentes la anemia, la leucocitosis neutrofílica y la hipergammaglobulinemia policlonal, a expensas de la IgG. Se ha descrito, asimismo, la presencia de diversos autoanticuerpos.

Se ha propuesto una clasificación de la enfermedad basada en dos categorías: familiar y esporádica. Dentro de la esporádica se consideran la forma clásica, extranodal, asociada a neoplasias o enfermedad inmune, y las inclasificables.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, los ganglios son de consistencia dura y forman mazacotes, que al corte muestran abundante fibrosis capsular y pericapsular. Microscópicamente, destaca una infiltración de los senos ganglionares por histiocitos de aspecto normal, multinucleados, en cuyo interior hay fagocitados gran cantidad de linfocitos, hematíes, plaquetas y células plasmáticas (emperipolesis). No se ven

eosinófilos y abundan las células plasmáticas. Los histiocitos proliferantes tienen propiedades que comparten con los macrófagos y con las células interdigitantes, que son positivas para S-100, pero, a diferencia de las células de tipo Langerhans, carecen de gránulos de Birbeck, y no expresan CD1a ni CD207 (langerina).

El curso clínico es impredecible, con episodios de remisión y exacerbación. En general es una enfermedad autolimitada, pero la mortalidad puede variar entre el 5% y el 11% de los pacientes.

Deben recibir tratamiento los pacientes con afectación extranodal de órganos como el hígado o el SNC, o con afectación nodal que provoca complicaciones. La radioterapia es poco eficaz y la cirugía tiene un papel muy limitado. El tratamiento con corticoides es útil, y produce respuesta ganglionar y de los síntomas, pero esta no se mantiene tras la supresión. Se han obtenido respuestas utilizando dosis bajas de metotrexato y 6-mercaptopurina, y en algunos casos con el uso de aciclovir. La cladribina o la clofarabina se han usado con éxito en casos refractarios o graves. Se han descrito respuestas rápidas y completas con 400-600 mg/día de imatinib.

Histiocitosis de células de Langerhans. Histiocitosis X

Bajo el término *histiocitosis de células de Langerhans* (HCL) se agrupan diversas formas clínicas, que incluyen desde lesiones autolimitadas a una enfermedad diseminada potencialmente mortal, consecuencia de un único proceso patológico caracterizado por una proliferación e infiltración tisular por histiocitos con características de células de Langerhans. Dichas células son células dendríticas CD1a y CD207 positivas ubicadas en la epidermis, la mucosa, el epitelio bronquial, los ganglios linfáticos, el timo y el bazo, con origen en un precur-

sor hematopoyético, y forman parte del SMF. La denominación de histiocitosis X fue acuñada por Lichtenstein en 1953, que hizo notar la existencia de un sustrato patológico común para tres entidades clínicamente diferentes: el granuloma eosinófilo o forma localizada; la enfermedad de Hand-Schüller-Christian o forma generalizada de evolución crónica; y la enfermedad de Letterer-Siwe o forma generalizada de curso agudo. Raramente los pacientes se encuadran completamente en uno de estos tres subtipos clásicos y esta terminología histórica está siendo abandonada.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida y aún no está claro si se trata de una proliferación reactiva debida a una disfunción inmunológica, o neoplásica. En algunos casos se ha demostrado una proliferación clonal de las células de Langerhans. El apoyo a una proliferación neoplásica se basa en la reciente identificación de una mutación somática del gen *BRAF-V600E* en los histiocitos en más del 50% de las lesiones de la HCL. La cinasa BRAF ejerce un papel central en la vía de señalización MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), o proteincinasas activadas por mitógenos.

Anatomía patológica

El elemento patognomónico es la célula de Langerhans en el tejido afecto. Estas células son mononucleadas, de gran tamaño y tienen un núcleo reniforme que posee una incisura central, lo que les da un aspecto en grano de café. El citoplasma es amplio y muestra una eosinofilia homogénea. Al microscopio electrónico, las células de Langerhans presentan unas estructuras en forma de raqueta, únicas de este tipo de células,

que se conocen como gránulos de Birbeck o cuerpos X. Por inmunohistoquímica, las células de Langerhans expresan positividad para CD1a, para la subunidad beta de la proteína S-100 y para langerina (CD207) (**tabla II**).

La lesión histológica de la histiocitosis X varía, dependiendo del momento de su evolución. En un principio, se trata de lesiones con abundantes células de Langerhans y un infiltrado acompañante variable de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (patrón proliferativo). En una fase posterior, disminuyen las células de Langerhans y el infiltrado celular acompañante es mayor, pero, sobre todo, destaca la presencia de abundantes macrófagos con un citoplasma espumoso y vacuolado que ofrecen un patrón fibroxantomatoso. Finalmente, aparecen auténticos granulomas con células gigantes multinucleadas, ausencia de células de Langerhans y un infiltrado celular polimorfo compuesto por linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (patrón granulomatoso).

Características clínicas generales

Las histiocitosis de células de Langerhans son enfermedades raras (3-7 casos por cada millón de habitantes), que pueden presentarse en cualquier grupo de edad y en ambos sexos. La enfermedad está limitada a un órgano en aproximadamente el 55% de los pacientes, mientras que en el resto se presenta como una enfermedad multisistémica. Generalmente la enfermedad es más aguda y diseminada en niños menores de 3 años, mientras que en niños mayores y en adultos suele ser más indolente y afectar a un único órgano. Los síntomas y los signos observados derivan de la infiltración de células de Langerhans, que comprimen y desplazan a los tejidos normales, y pueden causar la destrucción de los mismos.

Los principales órganos y tejidos afectados son:

- **Hueso:** ocurre en el 80% de los casos en los niños. El hueso más afectado es el cráneo, donde típicamente se observan grandes lesiones osteolíticas sin reborde esclerótico. Otras localizaciones habituales son el fémur, las costillas y la pelvis, si bien cualquier hueso del organismo puede verse aquejado. Clínicamente, las formas óseas localizadas pueden ser asintomáticas, mostrar dolor local o, si se trata de lesiones vertebrales, comprometer la función de la médula espinal.
- **Manifestaciones dérmicas:** aunque pueden producirse en forma de una placa nodular solitaria, generalmente se trata de una erupción maculocostrosa en el tronco y, característicamente, en las zonas retroauriculares, las axilas, la fosa antecubital, las manos y los pies, parecida a una dermatitis seborreica, pustular o nodular. En los niños representan la segunda manifestación en frecuencia (33%) y tienen una morfología de lesiones maculopapulosas de color rojo intenso, a veces en acúmulos con zona central más oscura.
- **Manifestaciones pulmonares:** la afectación pulmonar puede suceder de forma aislada o en el contexto de formas sistémicas. La forma aislada suele presentarse en adultos jóvenes o de mediana edad como una neumopatía intersticial con tos no productiva, disnea y sibilancias, cuyo diagnóstico precisa una biopsia pulmonar. Radiológicamente, el patrón puede comprender desde una forma micronodular hasta la presencia de grandes quistes. El neumotórax es una complicación frecuente. El

lavado broncoalveolar puede mostrar células de Langerhans positivas para CD1a. Estas formas no tienen mal pronóstico y algunos autores aconsejan la abstención terapéutica en los pacientes asintomáticos. No obstante, muchas veces los cuadros progresan y son frecuentes las sobreinfecciones, especialmente las fúngicas. Se ha descrito una frecuente asociación con el cáncer de pulmón.

- **Manifestaciones hepáticas:** la afectación hepática ocurre en las formas sistémicas, en las que la hepatomegalia es frecuente, como reflejo de la infiltración histiocítica del hígado. Además, algunos pacientes desarrollan una colestasis prolongada, motivada por una fibrosis de las vías biliares, similar a la que se encuentra en la colangitis esclerosante.
- **Manifestaciones gastrointestinales:** la más común es la diarrea, secundaria a un cuadro de malabsorción, como consecuencia de la infiltración histiocitaria de la lámina propia.
- **Manifestaciones hematológicas:** sucede en las formas diseminadas, y se presentan como citopenias como reflejo de hiperesplenismo, infiltración medular o de ambos. Implica un mal pronóstico. Algunos pacientes desarrollan también adenopatías.

Tratamiento

La elección del tratamiento se basa en la estratificación clínica en cuatro grupos, dependiendo del número de órganos o sistemas afectados, la afectación del pulmón y la afectación de uno de los tres órganos de riesgo: hígado, bazo y médula ósea.

El tratamiento de las formas localizadas se basa en la cirugía, los esteroides tópicos y la radioterapia; en las multisistémicas se emplea quimioterapia.

Las formas locales suelen beneficiarse de un curetaje local y de radioterapia en dosis bajas. Conviene realizar un seguimiento durante los 2 años siguientes para descartar la presencia de nuevas lesiones.

Las formas pulmonares se tratan inicialmente con esteroides. Es obligatoria la abstinencia de tabaco en los pacientes fumadores.

Las formas multisistémicas precisan tratamiento con quimioterapia, y los fármacos clave son la vinblastina y la prednisona. También se ha ensayado con éxito el trasplante de médula ósea alogénico, aunque de forma experimental. En el futuro se abre la posibilidad de que los casos que presenten la mutación somática del gen *BRAF-V600E* puedan tratarse con inhibidores de *BRAF* como el vemurafenib.

Sarcoma de células de Langerhans

Es una neoplasia poco frecuente y muy agresiva que puede aparecer *de novo* o estar precedida de una histiocitosis de células de Langerhans. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en adultos. Clínicamente, destaca la presentación aguda de un cuadro sistémico con fiebre alta, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración profusa, dolor óseo y exantema, probablemente en relación con las sustancias liberadas por los histiocitos proliferantes, fundamentalmente IL-1 y TNF- α . En la mayoría de los casos es extranodal y multifocal, afectando piel y hueso. En aproximadamente un 20% de los casos es primariamente nodal o presenta hepatoesplenomegalia.

Esta entidad se caracteriza por una infiltración de células de Langerhans atípicas, de morfología claramente maligna, con núcleos hiper cromáticos y nucléolos prominentes, y un alto índice mitótico e inmunofenotipo de estas células (**tabla II**).

Se detectan mutaciones de *BRAF-V600E* en el 25-75% de los casos.

El diagnóstico diferencial se plantea con otros procesos histiocitarios, debiéndose descartar, en primer lugar, las formas reactivas, así como las hemopatías malignas en las que las organomegalias son prominentes, como algunos linfomas y otros síndromes linfoproliferativos. Los estudios histológicos e inmunofenotípicos son claves para el diagnóstico diferencial.

En los casos con enfermedad diseminada el tratamiento se basa en poliquimioterapia con algún esquema similar a los utilizados en los linfomas de alto grado. La cirugía y la radioterapia se pueden usar en casos localizados. También debe plantearse el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos si la respuesta no es adecuada. Los inhibidores de *BRAF*, como el vemurafenib, pueden desempeñar un importante papel en el futuro tratamiento de estos pacientes.

Sarcoma histiocítico

El sarcoma histiocítico, previamente llamado linfoma histiocítico, es una neoplasia muy infrecuente (representa menos del 1% de las neoplasias hemato-linfoides) compuesta por células con características morfológicas e inmunofenotípicas de histiocitos tisulares maduros que infiltran los ganglios linfáticos y tejidos extraganglionares como la piel y el tracto gastrointestinal. La Organización Mundial de la Salud, en su última clasificación de neoplasias, lo nombra como sarcoma histiocítico dentro de las neoplasias de células histiocíticas y dendríticas, para evitar su confusión con los linfomas. Aunque puede presentarse en cualquier edad, es más frecuente en adultos.

Histológicamente, los ganglios se hallan infiltrados por una proliferación histiocitaria atípica, que puede adoptar un patrón difuso o nodular, con exis-

tencia de fenómenos moderados de eritrofagocitosis y ocasional presencia de células gigantes. Los datos de atipia comprenden irregularidades nucleares, multinuclearidad y abundantes mitosis. La médula ósea también se infiltra con frecuencia, y existe poca o nula hemofagocitosis. En el bazo, los histiocitos atípicos infiltran la pulpa roja, y en el hígado, los espacios porta y los sinusoides.

La clínica es progresiva con fiebre, sudación, mal estado general y pérdida de peso. La afectación extraganglionar es frecuente (cutánea, intestinal, pulmonar y ósea en forma de lesiones osteolíticas).

El diagnóstico se basa en el estudio histológico e inmunohistoquímico, que debe demostrar la naturaleza histiocítica de las células malignas, que habitualmente son inmunorreactivas para CD45, CD163, CD68 y lisozima. Es necesario excluir otras neoplasias linfoides, particularmente los linfomas anaplásicos y epiteliales, y las histiocitosis reactivas. En el 63% de los casos se han descrito mutaciones recurrentes del oncogén *BRAF*.

Su tratamiento se basa en esquemas de poliquimioterapia combinada similares a los utilizados en los linfomas de alto grado de malignidad, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos. La evolución suele ser mala, a veces fulminante, con escasa respuesta al tratamiento y supervivencia corta en la mayoría de los pacientes. Es preciso realizar profilaxis del SNC por la elevada frecuencia de recaídas en este sistema. En algunos casos de sarcoma histiocítico, ya se han descrito respuestas brillantes al tratamiento con vemurafenib.

Enfermedad de Erdheim-Chester

La edad media al diagnóstico de la enfermedad Erdheim-Chester (EEC) es de 57 años, y afecta más a varones. Se caracteriza por la infiltración tisular de histiociti-

tos mononucleados espumosos con núcleo pequeño, aunque también pueden existir algunos histiocitos multinucleados. Es frecuente la presencia de linfocitos reactivos plasmáticos, neutrófilos y una importante fibrosis. Los histiocitos de la EEC son positivos para CD68 y CD163 y negativos para CD1a. Algunos pueden ser positivos para la proteína S100.

La afectación ósea ocurre en más del 95% de los pacientes con EEC, que habitualmente presentan lesiones osteoescleróticas corticales bilaterales y simétricas de las regiones diafisarias y metafisarias, que se identifican muy claramente con tomografía por emisión de positrones (PET). La afectación cardíaca ocurre en más de la mitad de los pacientes, y un tercio desarrollan fibrosis retroperitoneal. Entre un 20-30% de los pacientes tienen afectación del SNC que se manifiesta por diabetes insípida y exoftalmos. Las manifestaciones de la piel más frecuentes son los xantelasmas, que afectan a las yévides y espacios periorbitarios.

El 50% de los enfermos con EEC presentan mutaciones de *BRAF* p.V600E. También se han detectado mutaciones en *MAP2K1*, *NRAS* y *KRAS*. Todo ello indica la posibilidad de tratamiento de estos pacientes con inhibidores de *BRAF* (vemurafenib).

Enfermedades de depósito (tesaurismosis)

Bajo los términos *histiocitosis acumulativas*, *enfermedades por almacenamiento* o *tesaurismosis*, se engloban distintos defectos genéticos en una o más de las 300 enzimas que se encuentran en el interior de los lisosomas de los macrófagos ocasionando el acúmulo intracelular de las moléculas glicolípídicas, que son el sustrato de la enzima ausente. Aparece así la célula tesaurismótica, cuyo acúmulo y disfunción es responsable de las manifes-

taciones clínicas de estas enfermedades. También es posible reconocer células de depósito en algunas enfermedades que cursan con un recambio celular aumentado, que sobrepasa la capacidad degradativa del macrófago (por ejemplo, la leucemia mieloide crónica) o por fagocitosis de materiales no digeribles (silicosis).

Aunque son enfermedades raras, se han descrito más de 50 enfermedades de depósito lisosomal. Más de la mitad corresponden a las esfingolipidosis ocasionadas por el acúmulo de lípidos que tienen ceramida como cerebrosido básico, y otro 25% corresponde a las mucopolisacaridosis (enfermedad de Hurler, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaus-Lamy y Sly). En la **tabla V** se recogen las principales gangliosidosis, de las cuales solo haremos referencia a la forma más frecuente: la enfermedad de Gaucher.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades de depósito varían en función de si estos se producen en los lisosomas o en las mitocondrias. En estos cuadros, donde se engloban las gangliosidosis, las mucopolisacaridosis y las mucolipidosis, destaca la afectación del SNC y ósea. Casi todos se transmiten de forma autosómica recesiva, excepto la enfermedad de Fabry y la de Hunter, que lo hacen ligado al sexo. El diagnóstico se basa en una historia clínica cuidadosa, con especial atención a los antecedentes familiares neurológicos y una exploración física enfocada a la presencia de hepatoesplenomegalia y signos de afectación neuromuscular, dérmica o esquelética. El diagnóstico específico se realiza con la identificación de la ausencia de actividad de la enzima correspondiente en los leucocitos.

Enfermedades de Gaucher

Se trata de un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo que afecta al metabolismo lipídico, caracterizado por

Tabla V. Clasificación de las gangliosidosis

Enfermedad	Déficit enzimático	Alteración genética
Enfermedad de Gaucher	β -glucosidasa ácida	1q21
Enfermedad de Fabry	α -galactosidasa A	Xq22
Enfermedad de Niemann-Pick A/B	Esfingomielinasa	18q11, 14q24
Enfermedad de Pompe	α -glucosidasa	17
Enfermedad de Tay-Sachs (GM2)	β -hexosaminidasa	15
α -prosapina	Saposinas	
Enfermedad de Krabbe	β -galactocerebrosidasa	22
Enfermedad de Farber	Ceramidasa ácida	

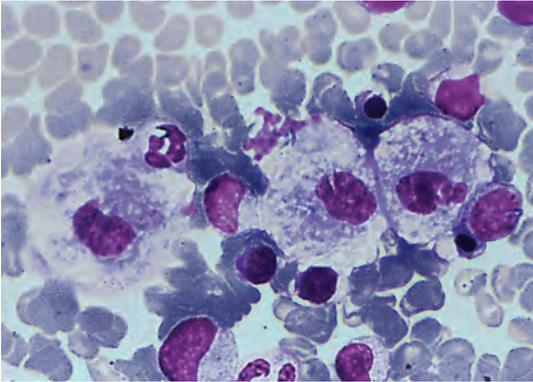
un déficit de la enzima lisosómica, beta-glucosidasa ácida o glucocerebrosidasa, y por la acumulación en las células del SMF de diversos tejidos de un glucolípido denominado glucocerebrósido. Dicho glucolípido es un intermediario normal en la degradación de globósidos y gangliósidos, componentes de las membranas celulares de hematíes, leucocitos y otras células. De esta forma, la función hemocaterética normal del bazo tiene como consecuencia el almacenamiento en las células del SMF de dichos lípidos. Además del bazo, se afectan otros órganos, como el hígado, la médula ósea, los huesos, el pulmón, el sistema nervioso y el páncreas.

El elemento característico, pero no patognomónico, de la enfermedad de Gaucher es una célula espumosa, grande, con un citoplasma amplio que muestra un aspecto pálido y fibrilar, y un núcleo excéntrico y picnótico. La microscopia electrónica demuestra que las estructuras fibrilares corresponden a lisosomas cargados de glucocerebrósido. La característica citoquímica más destacada es su notable actividad de la enzima osteoclástica fosfatasa ácida resistente a tartrato TRAP5b. Dicha célula, conocida como célula de Gaucher, puede observarse principalmente en el bazo, la médula ósea y el hígado, y corresponde a un histiocito (fig. 4). El diagnóstico de confirmación se basa en la

demostración de la actividad disminuida de glucocerebrosidasa en los leucocitos de sangre periférica. También resulta de mucha utilidad el aumento de la quitotriosidasa en suero, que es un biomarcador de respuesta al tratamiento. Una vez establecido el diagnóstico enzimático, se debe realizar el análisis genético de los pacientes, lo que ayudará a predecir las manifestaciones clínicas, y también de sus familiares en primer grado.

Clínicamente, se diferencian tres tipos:

- *Enfermedad de Gaucher de tipo 1:* constituye el 99% de estos trastornos. Se denomina *forma del adulto*, ya que, aunque se inicia desde la infancia, suele diagnosticarse en el adolescente o el adulto joven. La mitad de los casos descritos corresponden a judíos askenazíes. El cuadro clínico consiste en hepatoesplenomegalia, grado variable de pancitopenia, manifestaciones óseas en forma de dolores óseos o fracturas espontáneas y complicaciones infecciosas ocasionales. No afecta al SNC. Hay casos con hipergammaglobulinemia, hiperlipoproteinemia y algunos desarrollan amiloidosis secundaria.
- *Enfermedad de Gaucher de tipo 2:* esta forma se caracteriza por una afectación neurológica aguda y gra-



► **Figura 4.** Célula de Gaucher. Obsérvense el aspecto “espumoso” y el contenido fibrilar de amplio citoplasma.

ve desde la infancia o incluso intrauterinamente, con afección bulbar. La muerte sobreviene antes de los 3 años.

- *Enfermedad de Gaucher de tipo 3:* es una forma neuropática subaguda juvenil que cursa con hepatoesplenomegalia, lesiones óseas y alteraciones en los pares craneales, convulsiones, mioclonías y deterioro intelectual progresivo. Actualmente se distinguen tres subtipos del tipo 3 (3A, 3B y 3C). El subtipo 3B se caracteriza por las grandes visceromegalias y afectación ósea y el 3C por afectación valvular y del SNC.

Tratamiento

El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) consiste en aportar a los pacientes la enzima deficitaria según su enfermedad.

En los casos de enfermedad de Gaucher de tipo 1 y en algunos de tipo 3 se aplica el TES con la enzima recombinante β -glucosidasa ácida (imiglucerasa, velaglucerasa y taliglucerasa) a dosis de 60 UI/kg por vía intravenosa cada 2 semanas.

Otra posibilidad de tratamiento en los pacientes con enfermedad de tipo 1 leve o moderada es la terapia de reducción de sustrato con la administración oral de miglustat o eliglustat, que reducen la síntesis de glucocerebrósidos por inhibición de la glucosilceramida sintetasa. El tratamiento sustitutivo ha limitado las indicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. También se investiga de manera muy activa en la terapia génica, basada en la inserción de un gen normal de β -glucosidasa ácida en células progenitoras autólogas que, posteriormente, se infunden al paciente.

EL BAZO. ESPLENOMEGALIAS. HIPERESPLENISMO

J. R. Cabrera Marín, J. M. Moraleda Jiménez, M. Jurado Chacón

Recuerdo anatomofuncional del bazo. Funciones del bazo. Esplenomegalia. Hiperesplenismo. Hipoesplenismo. Esplenectomía

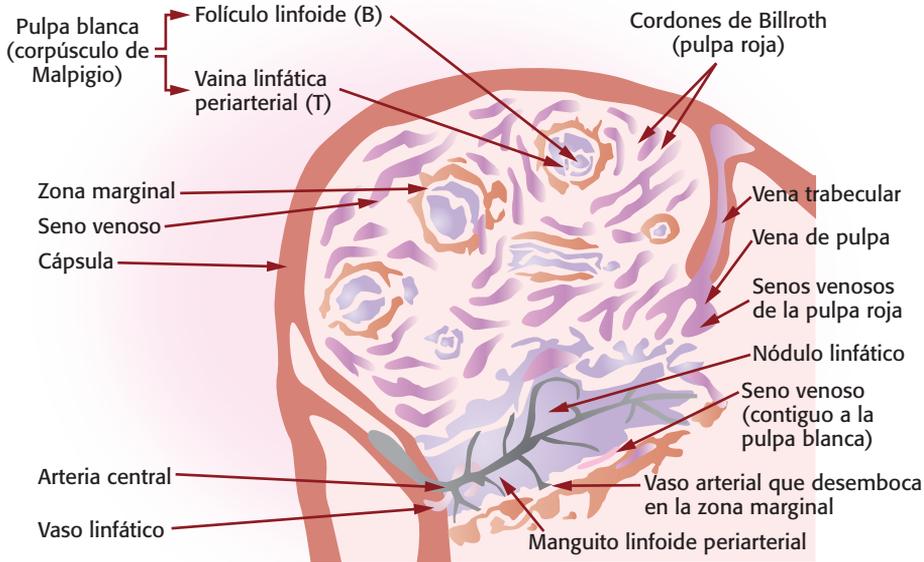
RECUERDO ANATOMOFUNCIONAL DEL BAZO

El bazo es un órgano que pesa unos 150 g en el adulto y mide 12 cm de longitud y 7 cm de anchura como media. Está localizado en el hipocondrio izquierdo, entre la 9ª y la 12ª costillas, debajo del diafragma, a la izquierda del estómago y recubierto por peritoneo. Está muy vascularizado y contiene alrededor del 25% del tejido linfoide corporal total. Tiene una función de filtración altamente selectiva mediante la que elimina de la circulación sanguínea células senescentes o en mal estado, microorganismos o partículas, así como inclusiones intraeritrocitarias rígidas. Además, participa en el procesamiento de antígenos y en la producción de anticuerpos y de sustancias que potencian la fagocitosis, como el complemento, la tuftsina y la properdina. Se halla tapizado por una cápsula de tejido conjuntivo que penetra en la viscera formando trabéculas. Tanto estas como la cápsula poseen un pequeño número de fibras musculares lisas,

que son mucho menos relevantes que en otras especies animales, como los perros, donde la cápsula es totalmente contráctil. El espacio delimitado por las trabéculas contiene el tejido esplénico, el cual morfológica y funcionalmente se divide en dos zonas: la pulpa roja y la pulpa blanca (**fig. 1**).

La pulpa blanca se halla constituida por una serie de nódulos blanquecinos diseminados uniformemente y compuestos principalmente por linfocitos. Estos nódulos se denominan corpúsculos de Malpigio. Todo el tejido linfoide que compone la pulpa blanca se organiza en torno a las arterias esplénicas, constituyendo un manguito linfoide periarterial formado mayoritariamente por linfocitos T, mientras que los linfocitos B se disponen en la periferia del mismo, formando acúmulos ovoides o folículos linfáticos, los cuales pueden presentar un centro germinal. Por fuera de estas estructuras se encuentra la zona marginal y una fina red compuesta por células y fibras reticulares, que rodea la pulpa blanca y penetra en la roja.

La pulpa roja está compuesta esencialmente por los sinusoides esplénicos,



► **Figura 1.** Esquema de la estructura del bazo.

largos trayectos vasculares, cuya pared se halla formada por una capa única de células endoteliales alargadas, dispuestas paralelamente al eje longitudinal del seno, una membrana basal y células adventicias (reticulares) que los unen a la estructura reticular de los cordones. Los sinusoides esplénicos se anastomosan entre sí y se distribuyen entre los cordones de Billroth. Dichos cordones forman una intrincada red compuesta por una gran cantidad de células reticulares y macrófagos con alto poder fagocítico, entre las que circulan los corpúsculos sanguíneos.

La irrigación del bazo parte de la arteria esplénica, rama del tronco celiaco, que penetra por el hilio esplénico y se ramifica en una serie de colaterales, las cuales alcanzan el tejido esplénico tras introducirse por las trabéculas conjuntivas. A partir de las arterias trabeculares nacen las centrales, que se encuentran rodeadas por los corpúsculos de Malpi-

gio. A medida que las arterias centrales se dividen, van disminuyendo de tamaño y, paralelamente, se reduce el diámetro del manguito periarterial. Finalmente, se forma una arteriola que desemboca libremente en la zona marginal. La sangre es aquí pobre en plasma y rica en células. Estas, fundamentalmente hematíes, deberán atravesar la intrincada malla reticular de los cordones de Billroth y las estrechas hendiduras interendoteliales de los senos venosos, para lo cual requieren de una gran deformabilidad. Tras atravesar los cordones de Billroth, la sangre alcanza el sistema venoso eferente, para abandonar el bazo por la vena esplénica. Además de esta circulación "abierta", existe otra que desemboca directamente de los capilares arteriales al interior de la luz sinusoidal y que se conoce como circulación rápida o "cerrada". El 95 % de la circulación esplénica es "abierta", y el 5 % restante, "cerrada".

Tabla I. Funciones del bazo

No inmunológicas

- Función seleccionadora o *culling*: reconocimiento y eliminación de hematíes con cualquier alteración
- Función despepitadora o *pitting*: eliminación de inclusiones intraeritrocitarias rígidas (cuerpos de Heinz, Howell-Jolly, siderosomas, parásitos)
- Remodelación de la superficie eritrocitaria
- Filtración y fagocitosis de partículas no opsonizadas (exógenas y endógenas)
- Maduración de los reticulocitos
- Almacenamiento de plaquetas y posiblemente de granulocitos
- Hematopoyesis en periodo embrionario y fetal

Inmunológicas

- Procesamiento de la información antigénica
- Producción de anticuerpos (inmunoglobulina M)
- Producción de sustancias que potencian la fagocitosis (complemento, tuftsin, properdina)
- Depósito y maduración de células T colaboradoras
- Control de la autoinmunidad

FUNCIONES DEL BAZO

Dado que el bazo comparte sus funciones con otros componentes de los sistemas linfóide y mononuclear fagocítico, no es un órgano indispensable, y su extirpación, que se lleva a cabo en diversas situaciones patológicas, no compromete la vida. Sin embargo, su ausencia ocasiona una serie de problemas que reflejan el defecto en algunas de sus funciones, esquematizadas en la **tabla I**.

Función de filtración

En virtud de la especial configuración anatómica de su microcirculación, el bazo constituye un verdadero filtro mecánico. Cuando los hematíes atraviesan la pulpa roja deben sortear obstáculos para volver de nuevo a la circulación general, como la malla reticular, los macrófagos de los cordones de Billroth y la pared de los sinusoides esplénicos. Además, durante su tránsito intraesplénico, los hematíes

se hallan expuestos a unas condiciones metabólicas adversas (disminución de glucosa, pH bajo, presión parcial de oxígeno baja) que les producen un estrés metabólico intenso y ponen a prueba su integridad morfológica y metabólica.

La función de filtración es la más característica de todas las funciones del bazo. Mediante ella se eliminan de la circulación corpúsculos sanguíneos alterados, microorganismos y partículas de material extraño. La zona clave en la que se desarrolla esta función es la pared de los sinusoides esplénicos. Las aberturas que se producen al pasar los hematíes entre las células endoteliales de los sinusoides son del orden de 0,2-0,5 μm de diámetro, por lo que los hematíes, con un diámetro medio de 7 μm , deben ser muy deformables para poder superar esta barrera.

Se denomina función seleccionadora o *culling* a la capacidad del bazo para seleccionar a los hematíes cuando lo atraviesan, de tal forma que solo deja pasar a los normales y retiene a los que presentan algu-

na anomalía, mientras que se denomina función despepitadora o *pitting* a la capacidad de extraer inclusiones del interior de los hematíes, como, por ejemplo, cuerpos de Howell-Jolly, cuerpos de Heinz, gránulos hemosideróticos o parásitos. Además, el bazo tiene otras funciones en relación con los hematíes, como son: maduración de los reticulocitos, remodelación de la superficie eritrocitaria, reserva eritrocitaria y destrucción de hematíes senescentes, que también están relacionadas de alguna manera con la función filtradora.

Función hematopoyética

Alrededor del tercer mes de vida embrionaria las primitivas células madre hematopoyéticas pluripotentes emigran desde el saco vitelino hacia el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos, lugares que desarrollan una actividad hematopoyética notable hasta el momento del nacimiento. Después de este, la hematopoyesis queda confinada a la médula ósea; sin embargo, el bazo no parece perder su capacidad hematopoyética, y en diversas situaciones es un importante foco de hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide). Ello sucede bien como respuesta fisiológica a situaciones patológicas, como la talasemia, o bien en el seno de procesos hematológicos proliferativos malignos, como la mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide.

Función de depósito

A diferencia de algunos animales, en el hombre el bazo no desempeña una función de depósito, excepto en aquellas situaciones patológicas en que su hipertrofia provoca un secuestro o una retención pasiva de elementos formes. No obstante, el bazo puede llegar a contener, incluso en condiciones normales, el 30% del total de las plaquetas circulantes.

Funciones inmunológicas

El bazo es un órgano rico en linfocitos y células del sistema mononuclear fagocítico, y tiene un papel importante en la síntesis de anticuerpos, en especial la inmunoglobulina (Ig) M, y de properdina y tufsina, sustancias que potencian la fagocitosis, y otros mecanismos de la respuesta inmune. Esta función se realiza en la pulpa blanca, cuya disposición anatómica permite una cooperación óptima entre los linfocitos B y T.

Por otra parte, la lentitud del flujo sanguíneo y el íntimo contacto de la sangre con los macrófagos esplénicos favorecen el aclaramiento por parte de estos de todo tipo de partículas y microorganismos. Aunque la fagocitosis se produce ante cualquier partícula extraña, es más eficiente cuando estas son opsonizadas (recubiertas de anticuerpos o complemento). Esta función es crítica en la defensa contra los gérmenes encapsulados.

ESPLENOMEGALIA

El peso normal del bazo en los adultos oscila entre 100 y 250 g, y un peso por encima de 250 g constituye en sentido estricto una esplenomegalia. Este término suele restringirse a aquellos bazos que son clínicamente palpables, para lo cual el bazo debe aumentar de dos a tres veces su tamaño, aunque recientemente se utilizan pruebas de imagen, particularmente la ecografía abdominal, para confirmar su aumento de tamaño y sus alteraciones morfológicas. Bajo el punto de vista clínico conviene recordar que el bazo es un órgano móvil, y que en los jóvenes o en las personas delgadas se puede palpar una punta de bazo sin que exista esplenomegalia. Hasta hace poco el diagnóstico era exclusivamente clínico, al demostrar por palpación y/o percusión el crecimiento esplénico. Sin embargo, actualmente se

completa el estudio de la esplenomegalia por técnicas objetivas de imagen como la radiografía, la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la gammagrafía, que son muy valiosas a la hora de demostrar la presencia de lesiones quísticas, tumorales o infartos esplénicos. Así, la ecografía abdominal es una exploración obligada ante la sospecha de una esplenomegalia. Más recientemente, la tomografía de emisión de positrones junto con la tomografía computarizada (PET-TC) se han mostrado especialmente útiles para el estudio no invasivo de la patología esplénica en las enfermedades de la sangre, particularmente los linfomas y otras hemopatías malignas. Muy raramente es necesario recurrir a la laparotomía exploradora con esplenectomía para realizar el diagnóstico. Dado que algunos procesos linfoproliferativos causan esplenomegalia, la realización de un inmunofenotipo de sangre periférica, sobre todo si hay alteraciones cuantitativas en el hemograma, puede aportar resultados de interés.

Existen seis mecanismos fisiopatológicos básicos de crecimiento esplénico: 1) hiperplasia del sistema mononuclear fagocítico o inmunitario, como los que se producen, respectivamente, en las anemias hemolíticas y en las enfermedades infecciosas e inmunológicas; 2) alteración del flujo sanguíneo del bazo, como ocurre en ciertas hepatopatías o en la trombosis del árbol esplenoportal; 3) infiltración del bazo de forma primaria o secundaria por tumores; 4) hematopoyesis extramedular esplénica en ciertas hemopatías; 5) acumulación de material anómalo, y 6) lesiones ocupantes de espacio, como hemangiomas y quistes.

Aproximación diagnóstica ante una esplenomegalia

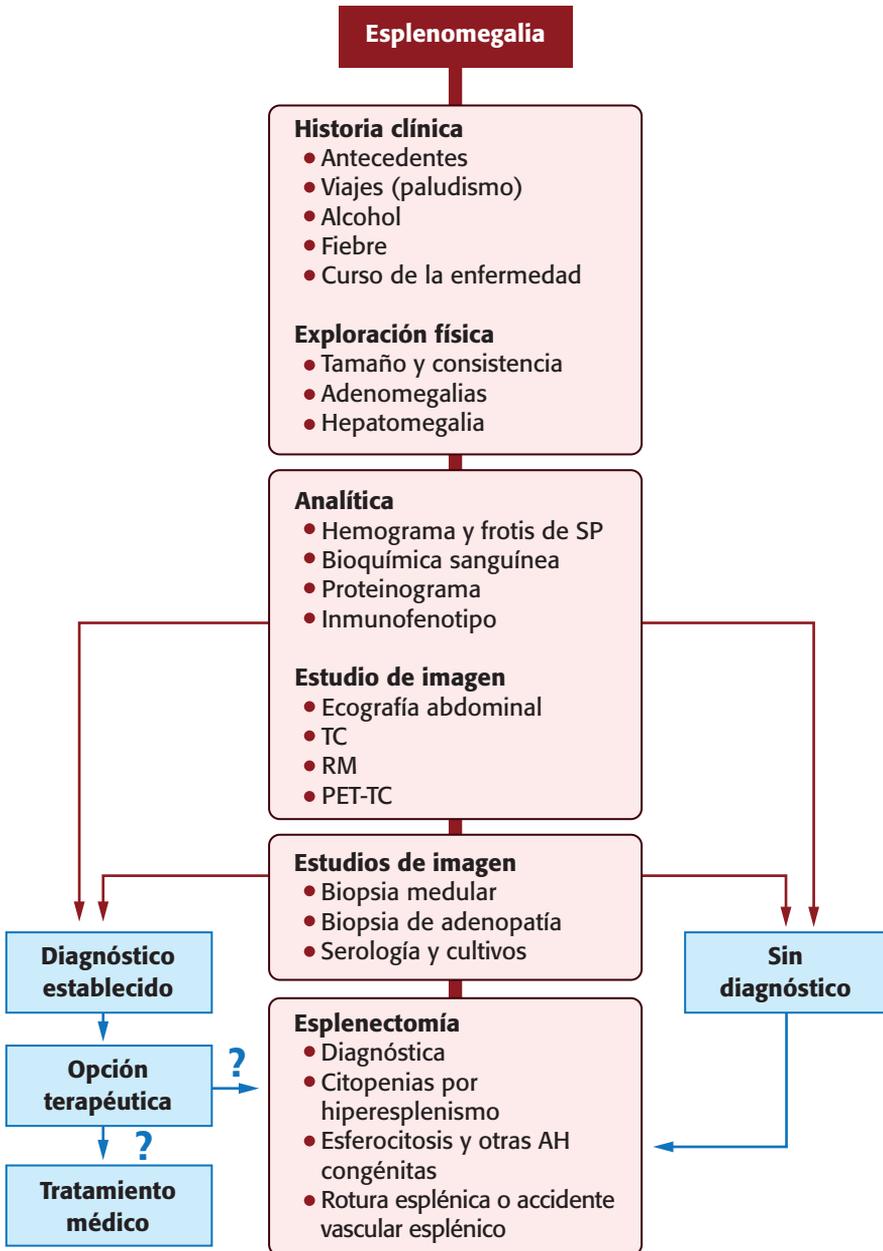
La actitud diagnóstica ante una esplenomegalia se resume en la **figura 2**. Di-

versas tumoraciones que se palpan en el hipocondrio izquierdo no corresponden a un bazo agrandado, como tumores renales, grandes hidronefrosis, neoplasias de ángulo esplénico del colon y quistes pancreáticos. Por ello, lo primero que debe hacer el médico es cerciorarse de que se encuentra ante una verdadera esplenomegalia, para lo cual puede recurrir a exploraciones radiológicas complementarias. La ecografía abdominal es la técnica de elección, ya que no solo permitirá verificar el aumento de tamaño del bazo, sino que además descubrirá la causa en la mayoría de los casos (signos de cirrosis con hipertensión portal, adenopatías asociadas, lesiones ocupantes de espacio, abscesos, infartos, quistes o infiltración intraesplénica, litiasis biliar asociada a anemias hemolíticas congénitas y tumores intraabdominales) (**tabla II**).

Una vez comprobada la presencia de una esplenomegalia, la utilización racional de determinados datos de la historia clínica y la exploración física permiten que su enfoque diagnóstico pueda simplificarse bastante. Dichos datos-guía son el curso agudo, subagudo o crónico de la enfermedad subyacente, el tamaño del bazo y la existencia de hepatomegalia o adenopatías asociadas, fiebre y otros síntomas B (pérdida de peso, sudación).

De acuerdo con el tamaño del bazo, se distinguen tres tipos de esplenomegalias:

- *Esplenomegalias masivas*: son aquellas que rebasan ampliamente la línea umbilical, pudiendo llegar hasta la fosa iliaca izquierda y ocupar prácticamente toda la cavidad abdominal (**fig. 3**). Son bazos con peso superior a 1.000 g y tamaño mayor de 20 cm.
- *Esplenomegalias medias o moderadas*: su palpación es clara, pero no sobrepasan la línea umbilical.



► **Figura 2.** Aproximación diagnóstica a una esplenomegalia.

AH: anemia hemolítica; PET-TC: tomografía por emisión de positrones junto con tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; SP: sangre periférica; TC: tomografía computarizada.

Tabla II. Enfermedades que pueden cursar con esplenomegalia

Anemias hemolíticas congénitas

- Esferocitosis hereditaria
- Ovalocitosis hereditaria
- Drepanocitosis
- Talasemias

Infecciones

- Fiebre tifoidea
- Mononucleosis infecciosa (infección por VEB)
- Otras infecciones virales (VIH, citomegalovirus, rubéola)
- Septicemia bacteriana
- Endocarditis
- Tuberculosis
- Brucelosis
- Malaria
- Leishmaniasis
- Sífilis secundaria
- Absceso esplénico
- Hidatidosis
- Toxoplasmosis
- Esquistosomiasis
- Tularemia, babesiosis, histoplasmosis
- Síndrome hemofagocítico
- Enfermedad de Lyme
- Leptospirosis
- Fiebre Q
- Tripanosomiasis, fascioliasis, toxocariasis
- Distomatosis
- Candidiasis

Enfermedades de patología inmune

- Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
- Lupus eritematoso sistémico

- Anemias hemolíticas autoinmunes
- Linfadenopatía angioinmunoblástica
- Esplenomegalia idiopática no tropical
- Esplenomegalia malárica hiperreactiva

Esplenomegalias congestivas

- Cirrosis hepática de cualquier etiología con hipertensión portal
- Trombosis de venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari)
- Trombosis de la vena porta
- Trombosis de la vena esplénica
- Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática
- Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

Enfermedades infiltrativas esplénicas*Benignas:*

- Amiloidosis
- Enfermedades de depósito (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome del histiocito azul marino)
- Sarcoidosis
- Hamartomas
- Hemangiomas

- Fibromas
- Lipomas
- Quistes esplénicos
- Hematopoyesis extramedular
- Linfangiomas
- Histiocitosis hemofagocítica reactiva
- Histiocitoma fibroso

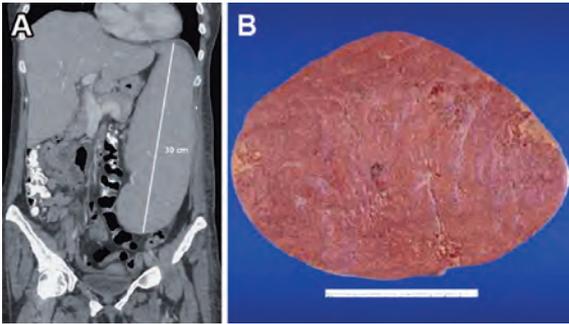
Malignas:

- Leucemias agudas y crónicas
- Neoplasias mieloproliferativas crónicas: LMC, PV, TE, MF
- Linfomas y síndromes linfoproliferativos crónicos: LH, LNH, LP, TL, MW, LLC
- Histiocitosis maligna. Histiocitosis de células de Langerhans
- Tumor primitivo esplénico. Metástasis epiteliales
- Angiosarcoma
- Teratoma maligno
- Fibrosarcoma
- Leiomiomas

Miscelánea:

- Tirotoxicosis
- Anemia megaloblástica
- Hemocromatosis
- Mastocitosis
- Síndrome hipereosinofílico
- Esplenomegalia transitoria inducida por fármacos

CMV: citomegalovirus; LH: linfoma de Hodgkin; LLC: leucemia linfática crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano; LP: leucemia prolinfocítica; MI: mielofibrosis idiopática; MF: mielofibrosis; MW: macroglobulinemia de Waldenström; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial; TL: tricoleucemia; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



► **Figura 3.** Esplenomegalia gigante extirpada en un paciente con tricoleucemia. A. En la imagen de tomografía computarizada el bazo mide 30 cm. B. Histología donde se aprecian infartos esplénicos periféricos.

- *Esplenomegalias leves, o “polo de bazo”:* se palpa una leve esplenomegalia, a veces con dificultad, siempre menor de 5 cm bajo el reborde costal.

En la **tabla III** se exponen las principales causas de esplenomegalia en relación con el tamaño del bazo.

El curso clínico nos permite diferenciar los crecimientos esplénicos que se instauran de forma aguda o subaguda y crónica. El crecimiento rápido del bazo produce dolor en el hipocondrio izquierdo, por distensión de la cápsula esplénica. Cuando el dolor es muy intenso, de características pleuríticas, a veces irradiado a la escápula izquierda, debe sospecharse la presencia de un infarto o una rotura esplénica; esta última habitualmente se acompaña de un cuadro hemodinámico general manifiesto. Por otra parte, si el bazo se descubre en el contexto de una enfermedad febril aguda o subaguda, deben sospecharse especialmente problemas infecciosos, como mononucleosis infecciosa, endocarditis bacteriana, fiebre tifoidea, brucelosis, tuberculosis y enfermedad citomegálica, entre otras. Algunas hemopatías malignas, como el linfoma de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos, la histiocitosis maligna y determinados procesos autoinmunes, como el lupus eritematoso

sistémico, pueden debutar de la forma anterior, si bien son menos frecuentes.

La esplenomegalia crónica no suele producir síntomas aunque, si es de gran tamaño, el paciente puede aquejar molestias abdominales vagas, sensación de saciedad precoz posprandial, distensión abdominal o hipo. Con frecuencia es un hallazgo exploratorio, si bien en estos pacientes se pueden producir infartos esplénicos en el curso de la evolución del proceso.

Cuando el paciente presenta signos y síntomas de un proceso crónico, deben descartarse causas muy diversas; la primera de todas son las esplenomegalias congestivas en el contexto de una cirrosis con hipertensión portal, que es la causa más común de esplenomegalia. Otra causa frecuente de esplenomegalia crónica son las anemias hemolíticas congénitas. En ambas, los antecedentes personales y familiares, los estigmas de la exploración física y el hemograma, junto con el simple examen morfológico de la sangre periférica, son de gran ayuda para el diagnóstico.

La coexistencia de adenopatías con la esplenomegalia orienta hacia dos grandes causas, las infecciosas y las neoplasias hematológicas, generalmente procesos linfoproliferativos del tipo de la leucemia linfocítica crónica, los linfomas y las histiocitosis.

Tabla III. Causas de esplenomegalia en relación con el tamaño del bazo**Esplenomegalias gigantes**

- Mielofibrosis idiopática
- Tricoleucemia
- Enfermedad de Gaucher
- Kala-azar
- Leucemia mieloide crónica
- Leucemia prolinfocítica
- Paludismo
- Linfoma esplénico
- Quiste hidatídico
- Talasemia mayor

Esplenomegalias medias

- Linfoma de Hodgkin
- Linfomas no hodgkinianos
- Leucemia mieloide crónica y otras neoplasias mieloproliferativas
- Leucemia linfática crónica
- Leucemia aguda
- Hipertensión portal
- Anemia hemolítica crónica
- Abscesos esplénicos
- Hepatitis vírica y cirrosis hepática
- Policitemia vera
- Sarcoïdosis
- Tricoleucemia
- Amiloidosis

Esplenomegalias leves

- Infecciones agudas, subagudas y crónicas
- Anemia megaloblástica
- Leucemia linfoblástica aguda
- Trombocitemia esencial
- Enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico y otras)

HIPERESPLENISMO

En condiciones normales en el bazo hay un 5% de la masa total de células rojas, hasta la mitad del *pool* marginal de neutrófilos y un 30% de la masa plaquetaria. En la esplenomegalia el bazo puede llegar a almacenar hasta el 40% de la masa de células rojas y el 90% de la plaquetaria. Se habla de hiperesplenismo cuando existe una hiperfunción

esplénica caracterizada por: 1) esplenomegalia; 2) disminución más o menos pronunciada de las cifras de hematíes, leucocitos y plaquetas, en cualquier combinación; 3) una médula ósea normal o con hiperplasia celular compensadora; 4) evidencia de un recambio celular aumentado de la línea celular disminuida (reticulocitosis, aumento de las formas en banda, plaquetas inmaduras circulantes), y 5) normalización de

los valores hemoperiféricos cuando se procede a la esplenectomía.

HIPOESPLENISMO

El término hipoesplenismo se utiliza para indicar una función esplénica disminuida o ausente. Las dos funciones básicas que se alteran son las de filtración de hematíes alterados y la de defensa contra las infecciones. Las causas más comunes que conducen a hipoesplenismo se relacionan en la **tabla IV**, y entre ellas destaca la esplenectomía y la irradiación esplénica o la asplenia funcional de las enfermedades autoinmunes. Diversos hallazgos en el estudio de sangre periférica reflejan la disminución funcional del bazo, como un aumento inespecífico de la cifra de plaquetas y leucocitos, la presencia de cuerpos de Howell-Jolly y de Heinz en los eritrocitos, y las formas anormales de estos. El estudio de los hoyos o depresiones *pits* en la superficie de los hematíes, con el microscopio de interferencia de fases mediante óptica de Nomarski, es uno de los procedimientos más empleados para estudiar la función esplénica. En los sujetos normales, se observa menos del 2% de hematíes con *pits*, mientras que en los esplenectomizados este porcentaje se sitúa entre el 12% y el 50%. El hecho más prominente que presentan estos pacientes es la alta susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas, especialmente por gérmenes encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo B. La susceptibilidad es especialmente elevada en niños menores de 5 años. Estas infecciones tienen la característica de un comienzo fulminante en asociación con sepsis, meningitis y coagulación intravascular diseminada, que deparan una alta mortalidad. Ello se debe a la pérdida por parte del bazo de su función como ó-

gano de aclaramiento de bacterias, así como a una disminución en la producción de IgM e IgG (opsoninas), necesarias para la destrucción bacteriana.

ESPLENECTOMÍA

Las indicaciones genéricas de la esplenectomía se resumen en la **tabla V**.

El tamaño del bazo es un aspecto que ha de considerarse a la hora de elegir el tipo de intervención. En esplenomegalias masivas, superiores a 20 cm, se recurre todavía a la esplenectomía abierta. Hoy en día, la esplenectomía laparoscópica ha desplazado a la realizada por laparotomía en la mayoría de las indicaciones quirúrgicas electivas, con la excepción del traumatismo esplénico. Teniendo en cuenta las consecuencias del hipoesplenismo y la morbimortalidad asociada al proceso quirúrgico (2-20%, dependiendo de la enfermedad de base), siempre que se plantee una esplenectomía se valorarán adecuadamente los beneficios que se espera obtener con dicha actuación, en particular con la población de alto riesgo, como los ancianos con fallos orgánicos asociados o los niños menores de 4 años. Es necesaria la vacunación antineumocócica y frente a *Haemophilus influenzae* tipo B y meningococo al menos 2 semanas antes de extirpar el bazo, y también se ha demostrado eficaz como medida profiláctica frente a infecciones bacterianas la administración de antibióticos de amplio espectro como la amoxicilina (500 mg/12 horas por vía oral), la amoxicilina-ácido clavulánico (500/125 o 875/125 mg/8-12 horas por vía oral) durante los primeros 3 meses tras la esplenectomía, que son los de más riesgo de sepsis. Todo paciente esplenectomizado que presente un proceso febril debe iniciar la toma de alguno de estos antibióticos por vía oral o intramuscular (ceftriaxona 1 g por vía intramuscular)

Tabla IV. Causas de hipoesplenismo

- Esplenectomía
- Irradiación esplénica
- Infartos esplénicos repetidos (drepanocitosis, mielofibrosis idiopática)
- Drepanocitosis
- Síndrome de Ivemark
- Asplenia congénita
- Amiloidosis sistémica
- Sarcoidosis
- Tumores y quistes
- Dermatitis herpetiforme
- Sida
- Síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos agudos y crónicos con infiltración esplénica
- Hepatopatías crónicas
- Alcoholismo
- Carcinoma de mama metastásico
- Hemangiosarcoma esplénico
- Administración de glucocorticoides o de inmunoglobulina G en dosis elevadas
- Nutrición parenteral total

Enfermedades autoinmunes

- Lupus eritematoso sistémico. Artritis reumatoide, forma sistémica de artritis idiopática juvenil
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad celiaca

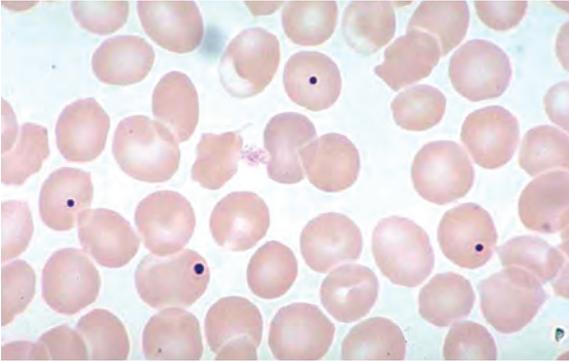
Tabla V. Indicaciones genéricas de la esplenectomía

- Esferocitosis hereditaria y otras anemias hemolíticas congénitas
- Citopenias inmunes y por hiperesplenismo
- Rotura esplénica
- Accidente vascular esplénico (trombosis de la vena esplénica, infartos esplénicos)
- Supresión de síntomas causados por la propia organomegalia
- Obtención de un diagnóstico

ya en el propio domicilio, incluso antes de que le vea su médico. También debe realizarse profilaxis antibiótica antes de una extracción dentaria. Una pauta recomendable consiste en la toma de 1 g de amoxicilina por vía oral o de 1 g de ceftriaxona intramuscular, y para ello los pacientes deben disponer del antibiótico en el propio domicilio. En caso de aler-

gia a la penicilina, puede administrarse levofloxacino (500 mg) o moxifloxacino (400 mg por vía oral).

En los pacientes con síntomas sugestivos de sepsis fulminante postesplenectomía, en espera de los resultados de los cultivos bacteriológicos, debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico que incluya una cefalosporina de tercera (cef-



► **Figura 4.** Cuerpos de Howell-Jolly dentro de cuatro hematíes en un paciente esplenectomizado.

triaxona o cefotaxima) o cuarta generación (cefepime) en dosis altas, asociada a vancomicina, hasta que se conozca el microorganismo y su antibiograma. A continuación debe efectuarse el tratamiento antibiótico específico basado en los resultados anteriores.

Los individuos de menos de 16 años y los mayores de 50, los esplenectomizados por neoplasias hematológicas o los que hayan padecido infecciones neumocócicas previas, deben recibir penicilina profiláctica de por vida (eritromicina si son alérgicos a la penicilina).

La extirpación del bazo conlleva, además de las alteraciones morfológicas características de la serie roja, una leucocitosis y trombocitosis que no suelen causar morbilidad y que desaparecen con el tiempo. El recuento plaquetario se eleva frecuentemente en el postoperatorio inmediato, y puede alcanzar

cifras de hasta $1.000 \times 10^9/l$ en la primera o segunda semana, lo que puede producir complicaciones trombóticas, por lo que se requiere la administración de heparina o aspirina en este periodo. En algunas formas de anemias hemolíticas congénitas, tras la esplenectomía, la trombocitosis persiste durante mucho tiempo y puede condicionar un estado de hipercoagulabilidad adquirida. También en estos pacientes puede observarse la aparición o el aumento de eritroblastos en la sangre periférica o de hematíes con restos nucleares (cuerpos de Howell-Jolly, **fig. 4**).

A los pacientes esplenectomizados se les debe comunicar la conveniencia de llevar una identificación en forma de collar o pulsera y un carné con información acerca de su condición de asplénicos y de otros aspectos clínicos, como la probable progresión rápida de una infección.

23

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA. TERAPÉUTICA DE SOPORTE

L. Vázquez López, C. Solano Vercet

Introducción. Principios generales del tratamiento de las hemopatías malignas. Agentes quimioterápicos. Toxicidad de los agentes antineoplásicos. Estrategia de la quimioterapia. Nuevos agentes antineoplásicos. Agentes biológicos. Terapéutica de soporte

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de curación de los pacientes con hemopatías malignas, enfermedades consideradas irremediablemente fatales hace tan solo unas décadas, es en la actualidad un hecho comprobado. Este enorme avance ha sido posible gracias a:

- Un mayor conocimiento de los trastornos biológicos que dan lugar a la enfermedad neoplásica y del comportamiento de las células malignas.
- El descubrimiento de un tratamiento antitumoral eficaz.
- El desarrollo de un conjunto de medidas denominadas *terapéutica de soporte*, encaminadas a contrarrestar los efectos deletéreos del crecimiento neoplásico y de su tratamiento sobre los tejidos normales.
- El desarrollo de equipos coordinados de especialistas con experiencia en el tratamiento antitumoral y de la infraestructura adecuada para proporcionar las medidas de soporte.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS

Los principios del tratamiento de las hemopatías malignas se basan en nuestro conocimiento de la biología del crecimiento tumoral. Entre los conceptos más importantes, se incluyen los siguientes:

- Las células neoplásicas pierden el control del crecimiento y de su diferenciación, que normalmente se hallan en un equilibrio dinámico.
- La cinética del crecimiento de las células neoplásicas es similar a la de las células hematopoyéticas normales, es decir, tienen una vida finita, y son reemplazadas continuamente a partir de un fondo común de células madre o células *stem* tumorales.
- El crecimiento tumoral, expresado mediante el tiempo de duplicación, o tiempo preciso para que un tumor doble su volumen, está influido por varios parámetros relacionados entre sí:

- *Tiempo de generación*: tiempo necesario para completar un ciclo celular.
- *Fracción de crecimiento*: porcentaje de células tumorales que están proliferando activamente (están en ciclo celular).
- *Número de células que mueren de forma programada* (apoptosis).
- *Número total de células neoplásicas*: es un parámetro muy importante, ya que se correlaciona con la disfunción de los órganos normales y con la respuesta al tratamiento.

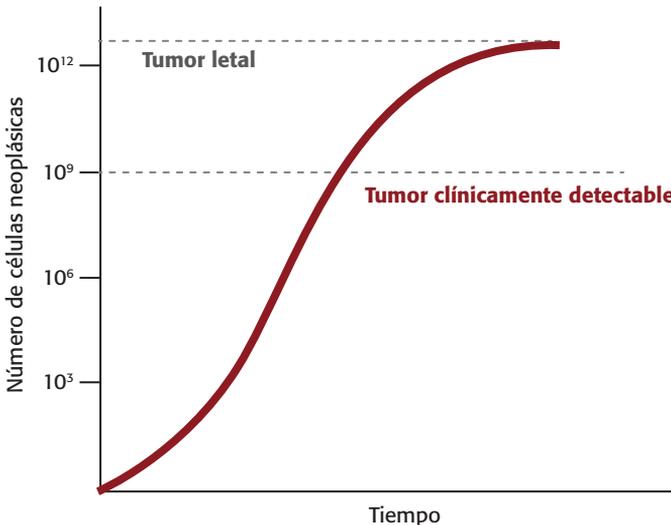
En función de estos parámetros, el crecimiento tumoral puede expresarse, teóricamente, según la curva de Gompertz (fig. 1). Durante las primeras fases, el tumor es pequeño y su crecimiento es prácticamente exponencial y logarítmico, con un tiempo de duplicación corto y una alta fracción de crecimiento. A medida que la masa tumoral aumenta, se produce el fenómeno contrario: el tiempo de duplicación se alarga y la fracción de crecimiento disminuye. Cuando un

tumor es clínicamente detectable, el número de células suele estar en torno a 1×10^{12} (equivalente a 1 kg), y cuando con el tratamiento se hace indetectable clínicamente, todavía suelen quedar al menos 1×10^9 células (es la denominada enfermedad mínima residual, EMR).

Para la comprensión de los conceptos anteriores es necesario conocer el ciclo celular, definido como el intervalo existente entre dos mitosis.

El ciclo celular se divide en cuatro fases (fig. 2):

- *Fase M*. Es el periodo de división celular propiamente dicho o mitosis (profase, metafase, anafase, telofase), en el que se forman dos células hijas.
- *Fase G1*. Periodo posmitótico durante el cual se sintetizan ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, incluyendo las enzimas necesarias para la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN).
- *Fase G0*. Suele denominarse así a las células en reposo fuera del ciclo ac-



► **Figura 1.** Curva de Gompertz de crecimiento tumoral.

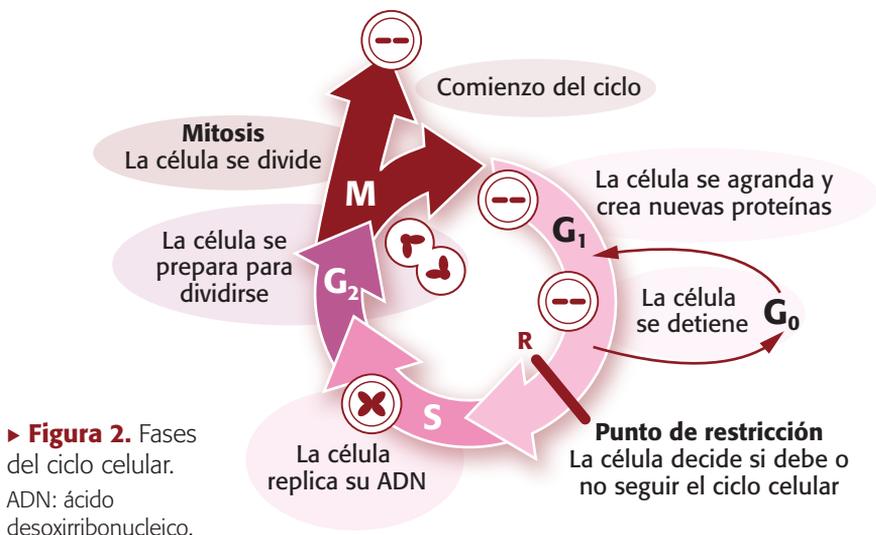
tivo o células que pasan en fase G1 largos periodos de tiempo o células en reposo fuera del ciclo activo. Son capaces de entrar de nuevo en el ciclo al ser estimuladas. En general, las células en fase G0 no son sensibles a la acción de la quimioterapia.

- **Fase S.** Fase de síntesis de ADN; es el periodo durante el cual se duplica el contenido de ADN celular.
- **Fase G2.** Periodo premitótico durante el cual cesa la síntesis de ADN pero continúa la de ARN y proteínas.

La duración del ciclo celular varía de un tejido a otro, e incluso de unas células a otras dentro de la misma población, con un amplio rango que oscila de 16 a 260 horas. En general, las fases S, G2 y M son bastante constantes, pero la duración de la fase G1 es muy variable, y es la más influyente en el tiempo de generación. Todos estos factores son determinantes de la cinética tumoral y de la respuesta al tratamiento. El tiempo de generación de las células normales de la médula ósea y del tubo digestivo es de 24-48 horas.

Los agentes antineoplásicos (véase *más adelante*) ejercen su acción principalmente interfiriendo en la división celular a diferentes niveles del ciclo celular. Desarrollan, por tanto, una mayor actividad sobre las células que proliferan rápidamente (sobre todo en la fase de crecimiento logarítmico) y menor o nula sobre las células en reposo. Existen muchos otros mecanismos de acción antitumoral, incluyendo la inducción de diferenciación en la célula tumoral o de la apoptosis (mecanismo de muerte programada).

El efecto antitumoral es, en la mayoría de los agentes antineoplásicos, dependiente de dosis para una fracción de tiempo determinada, de modo que, a mayor dosis, mayor destrucción celular. Esta relación también es aplicable para la toxicidad sobre los tejidos normales; aunque, por mecanismos no aclarados, las células normales son menos susceptibles a la acción de la mayoría de los citostáticos que las células neoplásicas. Debe, pues, emplearse la dosis máxima cuya toxicidad sea reversible y dejar intervalos de tiempo libres de tratamiento



para permitir la recuperación de los tejidos normales (quimioterapia cíclica).

La destrucción celular por los citostáticos sigue una cinética de primer orden. Es decir, cada fármaco destruye un porcentaje fijo de células, que nunca es el 100%.

Existe una relación inversa entre el número de células tumorales y la posibilidad de curación. Entre otros factores, ello puede explicarse por la posibilidad creciente de aparición de células neoplásicas con mutaciones que las hagan resistentes a los agentes citotóxicos a medida que el tumor crece, aunque puede haber células resistentes desde el principio. Además, los tumores grandes pueden tener una vascularización inapropiada, lo que dificulta el acceso de los fármacos al tumor y disminuye su efectividad.

Todos estos conceptos justifican el empleo de combinaciones de agentes citotóxicos (poliquimioterapia) que tengan:

- Diferente mecanismo de acción.
- Diferente toxicidad.
- Diferentes mecanismos de resistencia.
- Sinergismo.

Otros factores importantes en el uso de la quimioterapia son su utilización

precoz (cuanto menos tumor, la cinética antitumoral es más favorable, habrá menos posibilidades de subclones resistentes y quedarán menos células residuales) y su utilización en dosis máximas toleradas (concepto de intensidad de dosis).

La falta de respuesta a la quimioterapia es consecuencia del desarrollo de resistencias por parte de las células malignas, cuyos mecanismos más importantes se expresan en la **tabla I**.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

La cirugía y la radioterapia desempeñan un papel muy importante en el diagnóstico y en el tratamiento de las hemopatías malignas (fundamentalmente en los linfomas), pero la mayoría de estas neoplasias están diseminadas, ya sea en el momento del diagnóstico o en el curso de su evolución, y por tanto, precisan tratamiento sistémico con agentes quimioterápicos o citotóxicos.

Clasificación según su mecanismo de acción y su origen

Según su mecanismo de acción y su origen, podemos clasificar los agentes quimioterápicos en seis grandes grupos (**tabla II**).

Tabla I. Mecanismos de resistencia a la quimioterapia

- Disminución intracelular del citostático:
 - Disminución del transporte a través de la membrana
 - Bombeo extracelular del citostático (aumento de glucoproteína MDR-1)*
- Incapacidad de convertir el fármaco en su forma activa
- Inactivación del citostático por la célula tumoral
- Alteración de la diana intracelular
- Disminución de la apoptosis
- Aumento de la reparación del ADN

*Codificada por el gen *MDR* (resistencia múltiple a fármacos), está sobreexpresada en células y tejidos normales que deban protegerse, como las células madre, el hígado, la placenta y en algunas células tumorales.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Agentes alquilantes

Son capaces de formar enlaces covalentes con moléculas ricas en electrones o de sustituir un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo en las moléculas orgánicas, incluyendo las bases del ADN. Ello provoca la formación de enlaces cruzados en las bandas de ADN e interfiere en su replicación y en la transcripción de ARN, lo que provoca la muerte celular.

Los agentes alquilantes destruyen sobre todo las células en fase G1 y S, pero también las que están en reposo,

por lo que son especialmente útiles en las hemopatías malignas de crecimiento lento (por ejemplo, la leucemia linfática crónica).

Su principal efecto adverso es la mielosupresión, y con frecuencia se producen resistencias frente a estos agentes.

Antimetabolitos

Su estructura es similar a la de los compuestos que intervienen en la síntesis de los ácidos nucleicos y, por tanto, interfieren en la síntesis de las bases pu-

Tabla II. Clasificación de los agentes quimioterápicos

Agentes alquilantes

- Melfalán, mecloretamina
- Clorambucilo, busulfán
- Ciclofosfamida, ifosfamida
- Nitrosoureas (carmustina, lomustina, cisplatino, carboplatino)
- Dacarbacina, tiotepa

Antimetabolitos

- Antifolínicos: metotrexato
- Antipurinas: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, fludarabina, deoxicoformicina, 2-clorodeoxiadenosina, clofarabina
- Antipirimidinas: arabinósido de citosina (ara-C), 5-fluorouracilo, azacitidina
- Hidroxiurea

Derivados de las plantas

- Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina
- Epipodofilotoxinas: etopósido, tenipósido
- Taxanos: paclitaxel, docetaxel

Antibióticos antitumorales

- Antraciclinas: daunorrubicina, doxorrubicina (adriamicina), idarrubicina
- Otros: bleomicina, actinomicina D, mitramicina, mitoxantrona

Hormonas y antagonistas hormonales

- Esteroides suprarrenales
- Antagonistas estrogénicos (tamoxifeno)

Miscelánea

- Procarbacina
- L-asparaginasa, metil-GAG, amsacrina (M-Amsa)

rínicas y pirimidínicas o en su incorporación al ADN. Sus efectos se producen durante la fase S del ciclo celular, por lo que son efectivos en las hemopatías con una alta fracción de crecimiento. Entre ellos se encuentran los que se detallan a continuación.

Antagonistas del ácido fólico

Inhiben la dihidrofolato reductasa por un mecanismo competitivo con el dihidrofolato. Determinan mielosupresión y toxicidad digestiva (mucositis). El metotrexato es el fármaco más utilizado, especialmente para la profilaxis y el tratamiento de la infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC). Cuando se emplea por vía intravenosa en dosis altas, alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo, pero es necesario monitorizar los niveles y en general se precisa un rescate con ácido fólico (leucovorina) 24 horas tras su infusión.

Análogos (o antagonistas) de las purinas

Inhiben la síntesis de las purinas. Su principal toxicidad es la mielosupresión y la hepatotoxicidad. La 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina se usan habitualmente en el tratamiento de mantenimiento de la leucemia. La azatioprina se usa como inmunosupresor. La fludarabina, la deoxicoformicina y la 2-clorodeoxiadenosina son activas en un amplio rango de síndromes linfoproliferativos. En los últimos años se ha extendido el uso de la fludarabina en dosis altas en el acondicionamiento de los alotrasplantes de intensidad reducida (véase el capítulo 24).

Análogos (o antagonistas) de las pirimidinas

El más importante es el arabinósido de citosina, que inhibe la enzima ADN polimerasa y, por tanto, la síntesis de ADN.

Es un fármaco clave en el tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas.

Hidroxiurea

Inhibe la enzima ribonucleótido reductasa, impidiendo así la conversión de nucleótidos en desoxirribonucleótidos. Es el quimioterápico de elección en la leucemia mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos.

Derivados de las plantas

Se consideran dos grupos: los alcaloides de la vinca y las epipodofilotoxinas. Los primeros se unen a la tubulina e inhiben el ensamblaje de los microtúbulos que forman el huso (*spindle*), a través del cual se separan los cromosomas durante la mitosis (acción en fase M). El paclitaxel es un agente que determina su acción antineoplásica alterando el equilibrio entre la tubulina y los microtúbulos. Las epipodofilotoxinas interaccionan con la topoisomerasa II y producen roturas en la doble hélice del ADN; actúan sobre la fase S y G2.

Los derivados de las plantas se emplean mucho en las neoplasias linfoides. Los alcaloides de la vinca son particularmente neurotóxicos.

Antibióticos antitumorales

Su mecanismo de acción es múltiple y no está bien aclarado; algunos interfieren en la síntesis de ADN, intercalándose entre los nucleótidos; otros inhiben las enzimas que reparan el ADN (topoisomerasa II). También interfieren en las reacciones de oxidación-reducción. Tienen un amplio espectro de actividad antineoplásica y no presentan reactividad cruzada. Son fármacos muy importantes en el tratamiento de las leucemias mieloblásticas y los linfomas, siendo el mayor exponente las antraciclinas. Su principal toxicidad extramedular es la cardiotoxicidad.

Hormonas

Los esteroides, por un mecanismo poco aclarado, tienen un efecto citolítico sobre los linfocitos en virtud del cual se muestran efectivos en las neoplasias linfoides. También inhiben la producción de interleucina 2. Sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores hacen que los esteroides sean muy usados en los tratamientos combinados.

Miscelánea

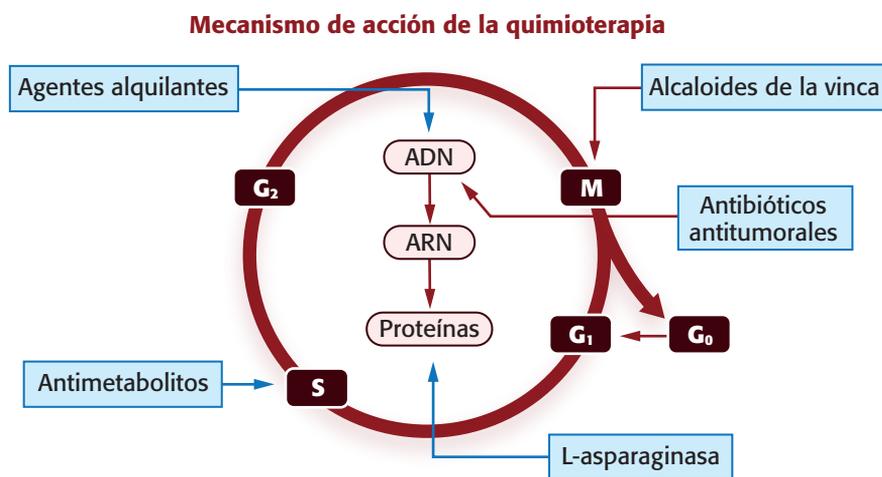
Se incluye aquí un grupo de sustancias difíciles de encajar en los demás grupos, con mecanismos de acción muy diversos. Entre ellas se encuentra la L-asparaginasa, que hidroliza la L-asparagina sérica, un aminoácido esencial para la síntesis proteica. No afecta a las células normales, que producen asparagina, mientras que las células tumorales no la producen y necesitan aporte externo. Se usa fundamentalmente en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica.

Clasificación según su actividad en el ciclo celular

Otra manera de clasificar a los agentes citotóxicos se basa en su actividad relativa con respecto al ciclo celular (**fig. 3**). En este sentido podemos considerar los que se describen a continuación.

Agentes de fase específicos

Son particularmente efectivos contra las células que están en una fase determinada del ciclo celular. Algunos, como los alcaloides de la vinca, actúan sobre las células en fase M; otros, como los antimetabolitos, son tóxicos para las células en fase S. Para una máxima efectividad de estos agentes es importante un largo periodo de exposición de las células tumorales al fármaco, lo que permitiría que el máximo número de células sean expuestas al mismo en la fase apropiada. Es lógico comprender que estos agentes son muy activos frente a tumores de crecimiento rápido, como las leucemias



► **Figura 3.** Actividad de los agentes quimioterápicos con respecto al ciclo celular.

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico.

agudas y los linfomas de alto grado de malignidad.

Agentes de ciclo específicos

Son efectivos sobre las células en ciclo celular, pero no son específicos de fase. Este grupo engloba la mayoría de los agentes alquilantes y de los antibióticos antitumorales, así como algunos compuestos integrados en el grupo de miscelánea.

Agentes de ciclo inespecíficos

Estos agentes parecen ser efectivos tanto para las células en división como para las que se encuentran en reposo. En esta categoría están la mostaza nitrogenada (mecloretamina) y las nitrosoureas. Conviene destacar que el mecanismo de acción de los citostáticos es complejo y que muchos de ellos no pueden asignarse exclusivamente a uno de estos grupos.

TOXICIDAD DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

El mecanismo de acción de la mayoría de los agentes quimioterápicos se basa en su potencial capacidad para dañar la reproducción celular. Desafortunadamente, el efecto citotóxico de estos agentes no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta también, aunque en menor medida, a las normales. Como es lógico, los tejidos normales más afectados son aquellos en constante renovación, es decir, los que presentan una alta fracción de crecimiento, entre los que se encuentran la médula ósea, la piel y las mucosas, y las células germinativas.

Mielosupresión

Los agentes quimioterápicos lesionan preferentemente el compartimento de

células progenitoras y precursoras hematopoyéticas, que proliferan activamente, y en teoría respetan las células maduras ya diferenciadas, que no se dividen, y las células madre pluripotenciales, que se encuentran en fase G0.

Como resultado de la acción tóxica de los quimioterápicos se producirá una parada súbita en la producción de células sanguíneas, con la consiguiente aparición de pancitopenia periférica. La intensidad, la rapidez de instauración y la duración de la insuficiencia medular, y por tanto de las citopenias, son variables para cada agente citotóxico, dependiendo de múltiples factores, entre los que destacan su mecanismo de acción y la reserva medular de progenitores normales (**tabla III**).

Una vez administrado el quimioterápico, existe una parada en la producción de plaquetas, pero la trombopenia se manifiesta a partir de los 7 días de la instauración del tratamiento, ya que esta es la vida media de las plaquetas previamente formadas. De igual modo, aunque la vida media de los granulocitos es de horas, existe una reserva medular suficiente para mantener sus niveles circulantes entre 9 y 10 días, por lo que la neutropenia aparecería a partir de ese momento. Por último, como la vida media de los hematíes es de 120 días, la anemia será el último signo en aparecer. Obviamente, la pancitopenia puede ser mucho más precoz, dependiendo del grado de alteración de la función medular ya establecido por la enfermedad de base.

Aunque algunos fármacos citotóxicos como la vincristina, la bleomicina, la L-asparaginasa y los esteroides producen escasa o nula mielosupresión, la toxicidad medular es el efecto secundario más importante de la gran mayoría de los agentes antineoplásicos. Además, es el que con más frecuencia limita el uso óptimo de estos fármacos, puesto que la

Tabla III. Mielosupresión según el agente quimioterápico

Metotrexato Etopósido	Máxima supresión a los 6-12 días con leucopenia y trombopenia marcada. Recuperación rápida
Ciclofosfamida Adriamicina	Máxima supresión a los 10-14 días. Escasa afectación plaquetaria. Recuperación rápida
Ara-C 5-fluorouracilo	Máxima supresión a los 10-14 días. Afectación de todos los elementos formes. Recuperación rápida
Busulfán Melfalán Mostaza nitrogenada	Máxima supresión a los 12-18 días. Afectación de todos los elementos. Recuperación lenta. Lesión acumulativa (sobre todo plaquetas)
Nitrosoureas	Supresión tardía máxima a los 28 días para plaquetas y a los 35 para los leucocitos. Recuperación variable con lesión acumulativa

mielosupresión es dependiente de dosis (proporción directa dosis-toxicidad). Para emplear dosis muy altas de citotóxicos sin provocar una aplasia medular irreversible, se precisaría, por tanto, un rescate con los progenitores hematopoyéticos de un donante (trasplante de progenitores hematopoyéticos; véase el capítulo 24). Con las dosis habitualmente empleadas en los ciclos de quimioterapia estándar, la función medular se recupera entre 4 y 6 semanas. Sin embargo, algunos fármacos, como los agentes alquilantes, tienen un efecto acumulativo y pueden dañar la médula irreversiblemente, y dar lugar a hipoplasias medulares de larga duración, a veces irrecuperables, y también al desarrollo de neoplasias secundarias.

Piel y mucosas

Muchos fármacos antineoplásicos producen la pérdida total o parcial del pelo, al ser las células del folículo piloso muy proliferantes. La alopecia, aunque transitoria, es un efecto secundario de gran trascendencia psicológica que, en ocasiones, provoca el rechazo del paciente al tratamiento. Suele aparecer

entre las 3 y las 8 semanas, y se asocia con más frecuencia a las antraciclínicas, a la vincristina y a la ciclofosfamida (fig. 4).

Los derivados esteroideos pueden producir facies cushingoide (“cara de luna llena”) (fig. 5) e hipertriosis, además de estrías en la piel (fig. 6).

También pueden producirse otro tipo de manifestaciones dermatológicas, como hiperpigmentación (busulfán, 5-fluorouracilo, metotrexato, bleomicina), reacciones de hipersensibilidad cutánea (L-asparaginasa, bleomicina, antracíclicos, etc.) o necrosis cutánea local por extravasación del fármaco fuera de la vena (fig. 7).

Las células de las mucosas están continuamente recambiándose, por lo que son muy sensibles a los efectos de los quimioterápicos, especialmente la mucosa del tubo digestivo. Los síntomas varían según el fármaco y las dosis utilizadas. Generalmente el signo más precoz es la mucositis, que suele aparecer a la semana del inicio del tratamiento. Las lesiones ulcerosas pueden producirse en la cavidad oral (fig. 8), en el esófago, en el intestino delgado y en el colon, y dar lugar a disfagia, odinofagia, dolor abdo-



► **Figura 4.** Alopecia posquimioterapia.



► **Figura 7.** Necrosis cutánea por extravasación de quimioterapia.



► **Figura 5.** Facies cushingoide tras tratamiento esteroideo.



► **Figura 6.** Estrías esteroideas.



► **Figura 8.**
Mucositis por
quimioterapia.

minal, diarrea, estreñimiento, rectorragias y hematemesis. En este sentido, son particularmente tóxicos los antimetabolitos y los antibióticos antitumorales.

Efectos sobre la fertilidad

Al producirse continuamente espermatozoides en los tubos seminíferos de los testículos, la acción de algunos agentes antineoplásicos puede provocar esterilidad. En contraste, los ovocitos femeninos se producen en el nacimiento y, por ello, no son tan sensibles a la acción citotóxica como la población celular de rápido crecimiento del testículo. Los agentes alquilantes, como el clorambucilo, la ciclofosfamida y el melfalán, determinan oligospermia, azoospermia y atrofia testicular en los varones, así como menopausia prematura en las mujeres.

Otros efectos secundarios

Por un mecanismo complejo (véase apartado de tratamiento de soporte), tanto en el tubo digestivo como en el SNC, la mayoría de los quimioterápicos producen náuseas y vómitos durante horas después de su administración. Es un

efecto transitorio y reversible, pero muy frecuente y psicológicamente adverso, de modo que en ocasiones se producen incluso antes de administrar los fármacos (vómitos anticipatorios). Cabe destacar como agentes muy emetizantes el cisplatino, las nitrosoureas y la dacarbacina.

Existen muchos otros efectos tóxicos extramedulares tanto precoces como a largo plazo de los agentes quimioterápicos, que afectan al sistema cardiovascular, al pulmón, al hígado, al SNC, a los riñones, al metabolismo, etc., cuyo estudio se escapa del objetivo de este capítulo. Los más importantes se especifican en la **tabla IV**.

Cabe concluir que los agentes antineoplásicos provocan una multiplicidad de efectos tóxicos que pueden llegar a ocasionar la muerte del paciente, y cuyo conocimiento y manejo son requisitos indispensables para la utilización de estos fármacos. También conviene destacar las alteraciones psicológicas que este tipo de tratamientos tienen sobre el paciente y su familia, por lo que resulta de la máxima importancia un apoyo psicológico continuado y el tratamiento apropiado de la supresión u otros trastornos del comportamiento.

Tabla IV. Efectos tóxicos singulares de los agentes quimioterápicos

Fármacos	Efectos tóxicos
Ciclofosfamida	Cistitis hemorrágica. Secreción inadecuada de ADH
Busulfán	Pseudo-Addison, fibrosis pulmonar, cataratas
Antraciclinas	Cardiotoxicidad (dosis > 400 mg/m ²)
Bleomicina	Neumonitis, hiperpigmentación cutánea
Alcaloides de la vinca	Neuropatía (polineuropatía periférica con ausencia de reflejos, íleo paralítico), síndrome de secreción inadecuada de ADH
6-mercaptopurina 6-tioguanina	Ictericia colestásica
Metotrexato	Mucositis, neumonitis aguda, fibrosis hepática
L-asparaginasa	Pancreatitis, diabetes, disminución de los factores de la coagulación
Procarbacin	Intolerancia al alcohol (efecto antabús)
Ara-C	Conjuntivitis, toxicidad cerebelosa, perforación intestinal (dosis > 18 g/m ² por vía intravenosa)
Esteroides	Úlcera péptica, hipertensión, obesidad, Cushing, diabetes, osteoporosis, psicosis, hipopotasemia

ADH: hormona antidiurética.

ESTRATEGIA DE LA QUIMIOTERAPIA

Antes de iniciar el tratamiento de los pacientes con hemopatías malignas, debe decidirse si el objetivo terapéutico será curativo o paliativo. Son hemopatías potencialmente curables con quimioterapia el linfoma de Hodgkin, diferentes subtipos de linfomas invasivos y las leucemias agudas, entre otras. Paradójicamente, rara vez son curables los linfomas indolentes, las leucemias crónicas (excepto la leucemia mieloide crónica) y el mieloma múltiple, enfermedades cuya evolución natural es mucho más lenta que las anteriormente citadas.

El tratamiento curativo tiene por objeto la erradicación de todas las células

neoplásicas. Para ello se emplean combinaciones de fármacos, sin resistencia cruzada, que actúan a diferentes niveles del ciclo celular. Con ellos se intenta alcanzar el estado de remisión completa (desaparición de todos los estigmas visibles de la enfermedad y, en el caso de las leucemias, disminución del número de blastos medulares por debajo del 5%). Una vez obtenida la remisión completa, el tratamiento se dirige a eliminar las células tumorales residuales no visibles (EMR), para lo cual continúan administrándose combinaciones de citostáticos durante un tiempo variable, dejando entre cada ciclo el tiempo necesario para la recuperación de la toxicidad medular.

El tratamiento paliativo con quimioterapia tiene por objeto contrarrestar las

complicaciones cuando la enfermedad está muy avanzada (la pancitopenia por infiltración medular, el dolor por infiltración de órganos, etc.) o prevenirlas, disminuyendo la rapidez del crecimiento tumoral cuando la entidad está menos avanzada. No tiene como objetivo la curación.

Uno de los mayores obstáculos para el éxito de la quimioterapia es el desarrollo de resistencias por parte de las células neoplásicas (**tabla I**). Según la teoría establecida por Goldie y Coldman, la resistencia permanente a los citostáticos se desarrolla por mutación genética espontánea, y depende tanto del ritmo de mutación como del número de células neoplásicas. Esta teoría explica razonablemente la eficacia de la quimioterapia combinada, así como la relación inversa entre el número de células y la posibilidad de curación. También conlleva unas implicaciones prácticas de la máxima trascendencia en las neoplasias curables:

- El tratamiento con quimioterapia ha de instaurarse en fases tempranas de la evolución de la enfermedad.
- Los retrasos en el tratamiento pueden disminuir notablemente la posibilidad de curación.

Una manera de superar la resistencia de las células neoplásicas a los citostáticos es el incremento de dosis de estos fármacos, lo que puede realizarse mediante el uso paralelo de factores de crecimiento hematopoyético y/o del trasplante de progenitores hematopoyéticos de un donante.

NUEVOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS: AGENTES BIOLÓGICOS

Los enormes avances en el conocimiento de la patogenia de las neoplasias hematológicas han permitido el desarro-

llo de fármacos dirigidos específicamente contra alteraciones patogénicas de la enfermedad o contra vías de señalización que son necesarias para la proliferación y supervivencia de las células neoplásicas. Estos agentes biológicos actúan sobre dianas específicas para el desarrollo de las células neoplásicas y son más eficaces y menos tóxicos que los clásicos fármacos quimioterápicos. Estos fármacos están suponiendo una verdadera revolución terapéutica y son la base de la medicina de precisión o medicina personalizada. Aunque se han diseñado numerosos agentes biológicos en estos últimos años, cabe destacar por su eficacia clínica los siguientes:

- Anticuerpos monoclonales (AcMo): rituximab, obinutuzumab, gemtuzumab, daratumumab y muchos otros.
- Inhibidores de tirosina-cinasas: imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, ibrutinib y otros.
- Inhibidores de proteasomas: bortezomib, carfilzomib.
- Moléculas pequeñas que bloquean las vías de señalización: ibrutinib, idelalisib, venetoclax.
- Moduladores epigenéticos: hipometilantes (5-azacitidina), inhibidores de histona-deacetilasas (vorinostat).
- Inmunomoduladores: talidomida, lenalidomida.
- Inhibidores del punto de control inmunitario o *check-point inhibitors*: anticuerpos contra el receptor de la muerte celular programada o su ligando; anti-PD-1 (nivolumab, pidilizumab, pembrolizumab), anti-PDL-1 o anti-CTLA-4 (ipilimumab).
- Linfocitos T con receptor modificado y linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T).

El estudio de estos fármacos se escapa de los objetivos de este capítulo, pero vamos a detenernos en algunas consi-

deraciones de los AcMo, cuyo uso se ha generalizado en la práctica clínica de la Hematología y la Oncología.

Los AcMo son anticuerpos sintetizados mediante tecnología recombinante que se dirigen específicamente contra antígenos existentes en la superficie de una célula diana, sea o no cancerígena. La unión a su ligando inicia una serie de mecanismos citotóxicos entre los que se encuentran la lisis mediada por anticuerpos y por complemento, y la inducción de la apoptosis (**tabla V**).

Se pueden utilizar solos, ligados a toxinas o isótopos radioactivos, o en combinación con agentes quimioterápicos.

Dependiendo de su origen, los AcMo se clasifican en:

- *Anticuerpo humanizado*: cuando el AcMo contiene un 90% de material humano.
- *Anticuerpo murino*: derivado únicamente de proteínas de ratón; puede provocar inmunogenicidad.
- *Anticuerpo quimérico*: está compuesto por una mezcla de material humano y murino, generalmente en una proporción 70/30%.

En la **tabla VI** puede verse la nomenclatura de los AcMo y en la **tabla VII** se exponen los de uso más común en Hematología y su mecanismo de acción. Entre todos ellos destaca el rituximab, un AcMo anti-CD20 cuya utilización ha supuesto un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes con linfoma no hodgkiniano y otras neoplasias linfoides B.

Estos nuevos fármacos de mecanismo inmunológico requieren criterios de respuesta especiales ya que pueden los pacientes presentar diferentes situaciones:

- Enfermedad estable muy prolongada seguida de respuesta.

- Respuesta inicial seguida de una muy lenta inducción de respuesta completa.
- Progresión inicial aparente por la aparición de nuevas lesiones seguida de una estabilización prolongada o respuesta.

Por otra parte, estos agentes también muestran un perfil de toxicidad muy diferente a la quimioterapia convencional. Globalmente presentan mucha menor toxicidad ya que no suelen provocar mucositis o mielosupresión. Sin embargo, hay otro tipo de toxicidades que requiere especial entrenamiento para su manejo, como las intensas reacciones inmunoalérgicas o las liberaciones de citocinas. Suele existir asociación entre toxicidad y respuesta antitumoral, aunque no es obligatoria. Las toxicidades más frecuentes son: *rash* cutáneo, fiebre, diarrea (colitis), endocrinopatías y hepatitis. La toxicidad es reversible y controlable con inmunosupresores, generalmente corticoides durante escasas semanas.

TERAPÉUTICA DE SOPORTE

La administración óptima de los agentes antineoplásicos no es posible si no se dispone de una terapéutica de soporte adecuada que permita contrarrestar los efectos tóxicos sobre los tejidos normales. Ello requiere el trabajo en equipo de diferentes especialistas expertos en el manejo de las hemopatías malignas y la existencia de una infraestructura adecuada en la que la hemoterapia adquiere una importancia capital.

Mielosupresión

La insuficiencia medular es la complicación potencialmente más grave del tratamiento citotóxico. Su terapéutica de

Tabla V. Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales

- Neutralización de la actividad celular
- Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos
- Citotoxicidad mediada por activación del complemento
- Inducción de apoptosis

Tabla VI. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales

Los nombres de los AcMo tienen cuatro componentes:

- Prefijo: define de forma individual el producto
- Definición de la patología para la que se utiliza:
 - Bacteriana: *ba(c)*-
 - Cardiovascular: *-ci(r)*-
 - Immunomoduladora: *-li(m)*-
 - Tumoral: *-tu(m, z)*-
 - Viral: *-vi(r)*-
- Origen:
 - *umab*: humano
 - *omab*: ratón
 - *amab*: rata
 - *emab*: hámster
 - *imab*: primate
 - *ximab*: quimérico
 - *zumab*: humanizado
- Letras para identificar que se trata de un AcMo: *-mab*

Ejemplos: *Abciximab, AcMo cardiovascular quimérico*
Alemtuzumab, AcMo antitumoral humanizado
Edobacomab, AcMo antibacteriano murino
Infliximab, AcMo immunomodulador quimérico
Palivizumab, AcMo antiviral humanizado

AcMo: anticuerpos monoclonales.

sopORTE es la que se expone en los siguientes apartados.

Anemia

Se procederá a la transfusión de concentrados de hematíes cuando aparezca síndrome anémico. En general, se recomienda mantener niveles de hemoglobina superiores a 7-8 g/dl, dependiendo

de las comorbilidades cardiocirculatorias del paciente.

Profilaxis y tratamiento de las hemorragias

Los episodios hemorrágicos secundarios a trombopenia se tratan con transfusiones de concentrados de plaquetas. Los recuentos plaquetarios inferiores a

Tabla VII. Anticuerpos monoclonales de uso terapéutico en Hematología

Nombre genérico/comercial	Origen	Diana	Indicaciones aprobadas
Rituximab/MabThera®	Quimérico	Linfocitos B CD20+	Tratamiento de pacientes con LNH, en combinación con quimioterapia CHOP
Obinutuzumab/Gazyvaro®	Humanizado	Linfocitos B CD20+	En combinación con clorambucilo en 1.ª línea en pacientes con LLC no adecuados para fludarabina. En combinación con bendamustina en LNH folicular refractario a rituximab solo o combinado
Ofatumumab/Arzerra®	Humanizado	Linfocitos B CD20+	En combinación con clorambucilo/bendamustina en 1.ª línea en pacientes no adecuados para fludarabina. En pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab
Ibritumomab tiuxetan/Zevalin®	Murino	Linfocitos B CD20+	Tratamiento de pacientes adultos con LNH B CD20+ en recaída o refractario a rituximab
Alemtuzumab/MabCampath®	Humanizado	Linfocitos T y B CD52+	Tratamiento de pacientes con LLC refractarios o en recaída a tratamiento con alquilantes y fludarabina
Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg®	Humanizado	Células CD33+	Tratamiento de pacientes con LMA CD33+
Abciximab/ReoPro®	Quimérico	Glicoproteína IIb/IIIa	Angioplastia cardiaca
Daclizumab/Zenapax®	Humanizado	Linfocitos CD25+, receptor IL-2 de linfocitos T	Tratamiento de la EICH refractaria
Brentuximab vedotin/Adcetris®	Quimérico	Linfocitos CD30+	Tratamiento de pacientes con LH CD30+ y linfoma anaplásico sistémico en recaída o refractario
Daratumumab/Darzalex®	Humanizado	Células CD38+	Tratamiento de pacientes con MM recurrente y refractario que hayan sido previamente tratados con un inhibidor de proteasoma y un inmunomodulador y se haya demostrado progresión

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; IL-2: interleucina 2; LH: linfoma de Hodgkin; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda.

$20 \times 10^9/l$ ($< 20.000/\mu l$) se han relacionado con un elevado riesgo de hemorragias espontáneas graves, especialmente si existe infección o trastornos de la coagulación asociados, por lo que es una práctica habitual la transfusión profiláctica por debajo de esas cifras. En pacientes estables, sin clínica hemorrágica ni complicaciones asociadas, el dintel de la transfusión profiláctica se sitúa por debajo de $10 \times 10^9/l$ ($< 10.000/\mu l$). Por el contrario, en los sujetos con hemorragia activa es obligada la transfusión de plaquetas, independientemente del recuento plaquetario. Conviene recordar que las hemorragias en la mucosa oral pueden preceder al sangrado gastrointestinal o las del fondo de ojo a las del SNC. También son obligados niveles de plaquetas superiores a $50 \times 10^9/l$ ($> 50.000/\mu l$) en los pacientes que van a ser sometidos a procedimientos invasivos (punción lumbar, biopsias, endoscopias, etc.).

La disponibilidad de plaquetas puede resultar un relevante problema estratégico y debe analizarse antes de iniciar tratamientos intensivos, especialmente en los pacientes que han desarrollado refractariedad a las mismas, ya que en estos casos se precisan plaquetas con

antígenos leucocitarios humanos (HLA) compatibles (véase el capítulo 31).

Profilaxis y tratamiento de la infección

Las infecciones suponen una importante fuente de morbimortalidad en las hemopatías malignas. El desarrollo de la infección en estos pacientes es un proceso multifactorial en el que convergen dos hechos derivados de la enfermedad de base y de su tratamiento: la destrucción del sistema defensivo normal y la colonización por gérmenes potencialmente patógenos (**tablas VIII y IX**).

Los leucocitos neutrófilos son células clave en la defensa contra la infección bacteriana, de tal manera que se ha comprobado una relación inversa entre la cifra absoluta de neutrófilos y el número y la gravedad de las infecciones, especialmente cuando aquellos descienden por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ ($< 500/\mu l$). La dinámica de la neutropenia es otro factor a tener en cuenta, ya que el riesgo infeccioso aumenta con la duración de la misma y su rapidez de instauración.

En los pacientes con leucemia aguda y en los sometidos a tratamientos con

Tabla VIII. Factores que predisponen a la infección en las hemopatías

Alteración de las defensas específicas

- Neutropenia
- Deficiencias de la inmunidad celular
- Deficiencias de la inmunidad humoral

Destrucción de las barreras físicas

- Úlceras en las mucosas (mucositis) y en la piel
- Catéteres intravenosos y/o vesicales

Desnutrición

Esplenectomía

Alteración de la flora microbiológica normal

Tabla IX. Gérmenes más frecuentes en las infecciones de los pacientes con hemopatías

Trastorno	Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas	Hongos	Virus	Protozoos
Neutropenia (leucemias)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Bacillus</i> spp.	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>		
Alteración de la inmunidad celular (linfoma)	<i>Listeria</i> <i>Nocardia</i> Micobacterias	<i>Salmonella</i> <i>Legionella</i>	<i>Criptococcus</i> <i>Histoplasma</i> <i>Coccidioides</i> <i>P. jiroveci</i>	Herpes simple Varicela zóster Citomegalovirus	<i>Toxoplasma</i>
Alteración de la inmunidad humoral (mieloma)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Neisseria</i>	<i>Haemophilus</i>		Herpes simple Varicela zóster (en tratamiento con bortezomib)	

altas dosis de quimioterapia, la neutropenia suele ser intensa y prolongada, lo que unido a la lesión de las mucosas facilita el acceso directo de los gérmenes a la sangre, con el desarrollo subsiguiente de bacteriemias graves. Los gérmenes implicados en estas infecciones suelen ser bacterias gramnegativas que colonizan el tubo digestivo; sin embargo, el uso sistemático de catéteres intravenosos de larga duración propicia las infecciones oportunistas por bacterias grampositivas que colonizan la piel (**tabla IX**).

Los trastornos de la inmunidad celular son frecuentes en los pacientes con neoplasias linfoides y en los que reciben quimiorradioterapia o tratamiento esteroideo. Estos trastornos suelen asociarse a infecciones por reactivación de microorganismos intracelulares, como las micobacterias, *Pneumocystis jiroveci* o los virus (herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus).

Los trastornos de la inmunidad humoral, comunes en el mieloma múltiple, y los síndromes linfoproliferativos cróni-

cos cursan con infecciones por gérmenes encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*.

Conviene resaltar que en estos pacientes (huésped inmunocomprometido) también pueden ocasionar infecciones los gérmenes saprofitos, que normalmente colonizan al individuo (gérmenes oportunistas). Además, tanto la hospitalización como el tratamiento favorecen la alteración de la flora microbiana endógena y la colonización por gérmenes patógenos con elevado potencial infectivo.

Las medidas preventivas contra la infección se resumen en la **tabla X**. Su aplicación es variable, dependiendo del grado de riesgo de cada paciente, de sus infecciones previas y de los patógenos habituales en cada hospital. En general, en los sujetos neutropénicos graves es recomendable el aislamiento invertido, el lavado de manos, la dieta baja en bacterias y la descontaminación intestinal selectiva con antibióticos que respeten los anaerobios que impiden la colonización por gérmenes más virulentos,

Tabla X. Medidas preventivas contra la infección en el huésped inmunodeprimido

Disminuir fuentes exógenas de infección

- Aire: aislamiento en habitaciones individuales estériles (flujo laminar) o con aire filtrado
- Alimentos y bebidas: dieta estéril o de bajo contenido en bacterias
- Agua de grifos y duchas: filtros eficaces
- Contactos: lavado de manos, mascarillas

Disminuir fuentes endógenas de infección

- Asepsia de piel y orificios naturales
- Descontaminación selectiva (cotrimoxazol o ciprofloxacino)
- Antifúngicos (azoles, nistatina)
- Antivíricos (aciclovir)

Aumentar los mecanismos de defensa

- Vacunas
- Tratamiento con gammaglobulinas
- Nutrición adecuada
- Factores de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos y de granulocitos y macrófagos)
- Transfusión de granulocitos (excepcional)

Tabla XI. Efectos de la neutropenia en la clínica de la infección

Aumenta	Preservada	Disminuye
Fiebre Bacteriemia Mortalidad	Eritema Dolor	Inflamación Exudación, fluctuación Necrosis Disuria (infección urinaria) Consolidación (neumonía)

así como la utilización de antifúngicos y antivíricos.

El diagnóstico de la infección establecida en estos pacientes supone un desafío para el médico, ya que en muchas ocasiones no existen los signos y síntomas resultantes de la reacción inflamatoria (**tabla XI**). La fiebre es con mucha frecuencia el único hallazgo y debe ser considerada sinónimo de infección si no hay otra causa que la justifique (re-

acción transfusional, hipersensibilidad a fármacos). Tras una exploración clínica meticulosa en busca del foco infeccioso (orofaringe, catéter, senos paranasales, pulmón, región perianal), deben recogerse sistemáticamente hemocultivos seriados, así como cultivos de orina, esputo y de cualquier otro foco sospechoso, en un intento de documentación bacteriológica. Es obligado, asimismo, realizar una radiografía de tórax.

Tabla XII. Principios generales de la antibioterapia empírica en pacientes neutropénicos

- Tratamiento inmediato con antibióticos de amplio espectro, tras recoger cultivos
- Antibióticos bactericidas intravenosos en dosis máximas
- Combinaciones sinérgicas cuando sea necesario
- Considerar el tipo de trastorno en las defensas del paciente
- Considerar los gérmenes locales y las sensibilidades
- Considerar la farmacocinética, la toxicidad y el coste
- Modificaciones del tratamiento según:
 - Cultivos
 - Serología
 - Procedimientos diagnósticos invasivos
 - Respuesta clínica y evolución

El retraso del tratamiento puede suponer la rápida diseminación de la infección y un alto índice de mortalidad. Por tanto, debe instaurarse de inmediato una terapia antibiótica empírica de amplio espectro, que cubra la mayoría de los patógenos potenciales (tabla XII). Hasta hace unos años, la combinación de un betalactámico y un aminoglucósido se consideraba el tratamiento estándar en los pacientes neutropénicos febriles, ya que proporcionaba una magnífica cobertura sobre gramnegativos (especialmente *Pseudomonas*) y grampositivos. En el momento actual, dado el gran espectro antimicrobiano de los nuevos antibióticos, se recomienda iniciar el tratamiento empírico con un solo agente betalactámico (monoterapia) y posteriormente añadir un aminoglucósido y/o un glicopéptido en función de los cultivos, de la clínica del paciente y de la respuesta inicial (tabla XIII).

La posibilidad de infección por hongos debe considerarse especialmente en los pacientes que persisten febriles pese a recibir terapia antibiótica. El tratamiento antifúngico empírico suele realizarse con fármacos activos frente a levaduras y hongos filamentosos, particularmente *Aspergillus* (fig. 9). La candidiasis oral o

Tabla XIII. Antibióticos utilizados en la antibioterapia empírica

Betalactámicos

- Ureidopenicilinas: piperacilina/tazobactam
- Cefalosporinas: cefepima, ceftazidima
- Carbapenem: imipenem/cilastatina, meropenem
- Monobactámicos: aztreonam

Aminoglucósidos

- Amikacina, gentamicina, tobramicina, netilmicina

Quinolonas

- Ciprofloxacino, levofloxacino

Glicopéptidos

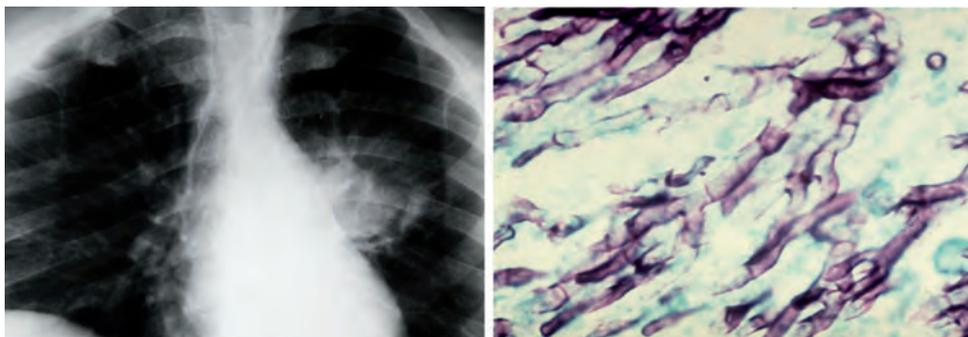
- Vancomicina, teicoplanina

Macrólidos

- Eritromicina, claritromicina, azitromicina

Otros antibióticos

- Linezolid, tigeciclina



► **Figura 9.** Neumonía por *Aspergillus* en un paciente neutropénico. En la radiografía (izquierda), se observa un micetoma. Imagen de lavado broncoalveolar del mismo paciente (derecha), donde se observan hongos filamentosos tabicados.

esofágica puede tratarse con nistatina o fluconazol, pero las infecciones fúngicas sistémicas se tratan con voriconazol, posaconazol, equinocandinas o anfotericina B liposomal.

Las infecciones por virus del herpes simple suelen manifestarse por úlceras orales y genitales o neumonitis. No es rara la diseminación del herpes zóster. El tratamiento precoz con aciclovir intravenoso es esencial en estos casos.

Los factores de crecimiento recombinantes, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), son actualmente una herramienta fundamental en el manejo de la neutropenia posquimioterapia. Con una utilización racional de los mismos, se ha demostrado que se produce un acortamiento del periodo de neutropenia, una disminución de los procesos febriles y una reducción de la estancia hospitalaria. Además, como previamente se ha expuesto, permiten incrementar las dosis de los citostáticos y no retrasar los ciclos programados. Por último, también se han mostrado útiles en la movilización de granulocitos de donantes sanos para la transfusión de granulocitos en situaciones de extrema gravedad, sobre todo en niños. Existen nuevas formulaciones

de G-CSF con una vida media más larga, que permiten la inyección de una sola dosis subcutánea tras cada ciclo de quimioterapia, en lugar de la inyección diaria de los preparados habituales.

Cabe concluir que del manejo adecuado de los procesos infecciosos en las hemopatías malignas depende el éxito del tratamiento citostático y, en muchas ocasiones, la supervivencia de estos pacientes.

Mucosas

Su afectación puede ser secundaria a los fármacos citotóxicos y/o a problemas infecciosos asociados (herpes simple, *Candida*). Es importante realizar una cuidadosa higiene oral y usar antisépticos (clorhexidina), antifúngicos y antivíricos si procede. La lidocaína local puede disminuir el dolor, aunque suele ser preciso el uso de cloruro mórfico en perfusión intravenosa. Cuando la trombopenia impida el cepillado dental, serán eficaces los enjuagues con suero salino y bicarbonato. También son efectivos los enjuagues con ácido hialurónico, pues disminuyen el dolor y favorecen la cicatrización. Si el estado nutricional del paciente se deteriora, ha de indicarse nutrición paren-

teral. Una estrategia aconsejable es la revisión y el cuidado de la boca por el estomatólogo antes y durante el tratamiento con quimioterapia.

Alopecia

No existe tratamiento eficaz para la misma. La información al paciente y el uso de pelucas pueden paliar el efecto psicológico negativo.

Náuseas y vómitos

Se diferencian tres tipos de emesis:

- *Emesis aguda*: la que ocurre en las primeras 24 horas de la administración de la quimioterapia.
- *Emesis retardada*: la que ocurre a partir de las 24 horas de la administración del tratamiento. En esta, se distinguen dos patrones:
 - *Emesis retardada (cisplatino)*: suele ser menos intensa que la aguda, pero se puede prolongar hasta 3-5 días. El mecanismo parece ser distinto al que media la emesis aguda, por lo que los fármacos antiserotoninérgicos (anti-5-HT₃) no son en general muy útiles para su control y debe tratarse con esteroides (u hormona adrenocorticotropa) y metoclopramida. El principal factor que determina su aparición es el mal control de la emesis aguda. Su profilaxis es obligada en todos los pacientes que reciban cisplatino en dosis altas (50 mg/m²). El aprepitant, un antagonista selectivo de la neurocinina humana, se ha empleado con éxito, en monoterapia o en combinación con otros antieméticos.
 - *Emesis prolongada*: es producida sobre todo por la ciclofosfamida,

el carboplatino y las antraciclinas. Aunque mal conocida, parece deberse a la instauración de emesis aguda con una latencia mayor (en torno a 18-20 horas). Habitualmente no se alarga más allá de 3 días y suele responder mejor a antiserotoninérgicos.

- *Emesis anticipatoria*: es la que ocurre antes de la administración de la quimioterapia. Se produce por el establecimiento de reflejos condicionados a ciertos estímulos (generalmente visuales u olfativos). El principal factor que predice su aparición es el control de la emesis en ciclos previos. Se trata habitualmente con técnicas de psicoterapia, aunque también puede mejorar con benzodiazepinas.

El tratamiento se realiza con antieméticos antes de la instauración de la quimioterapia y tras la misma. Son muy útiles los inhibidores de los receptores del ácido 5-hidroxitriptófano, como el ondansetrón y el tropisetron, y el aprepitant, un inhibidor de la neurocinina, que poseen un amplio rango antiemético y una magnífica farmacocinética. Se pueden emplear solos o asociados a esteroides. Otros fármacos útiles son la metoclopramida, la tietilperacina y la clorpromacina, y las benzodiazepinas.

Síndrome de lisis tumoral

Las alteraciones metabólicas ocasionadas por la destrucción celular son muy frecuentes en el tratamiento de las hemopatías malignas. Su máxima expresión es el síndrome de lisis tumoral (SLT), que acontece en el tratamiento de los tumores voluminosos o de rápido crecimiento (por ejemplo, de Burkitt). Se caracteriza por la aparición de hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia,

hiperpotasemia y elevación de la lactodeshidrogenasa (LDH), y la clínica derivada de dichas alteraciones (insuficiencia renal, trastornos cardíacos, etc.), que puede desembocar en fallo multiorgánico. El SLT está ocasionado por la rápida liberación de metabolitos intracelulares a la circulación, y es clave su prevención, que se basa en tres aspectos: una hidratación adecuada, la alcalinización de la orina y el tratamiento con alopurinol.

La hidratación debe comenzarse 24-48 horas antes del inicio de la quimioterapia con perfusiones de 2-3 l/m² de fluidos intravenosos, con el fin de lograr un alto flujo urinario (al menos 3 l/día) y de facilitar la excreción de ácido úrico.

El depósito de ácido úrico en los túbulos renales es favorecido por el pH ácido, mientras que un pH alcalino favorece el depósito de fosfato cálcico; por tanto, se debe administrar bicarbonato oral o intravenoso para mantener un pH urinario de 7, con estrecha monitorización, y retirarlo cuando la cifra de ácido úrico sea estable.

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que bloquea la producción de ácido úrico a partir de la xantina y la hipoxantina. Se administra en dosis de 600 mg 2 días antes del inicio de los citostáticos, seguidos de 300 mg/día durante el tratamiento con quimioterapia.

El empleo de diuréticos (manitol, furosemida), el hidróxido de aluminio para tratar la hiperfosfatemia o los aportes de electrolitos, minerales o vitaminas han de efectuarse en concordancia con las alteraciones existentes en cada paciente y requieren una monitorización clínico-biológica frecuente.

En los pacientes de muy alto riesgo de SLT (leucocitosis extremas, gran masa tumoral, cifras de ácido úrico o LDH muy elevadas antes del inicio del tratamiento), está indicado el empleo de la rasburicasa, una urato oxidasa re-

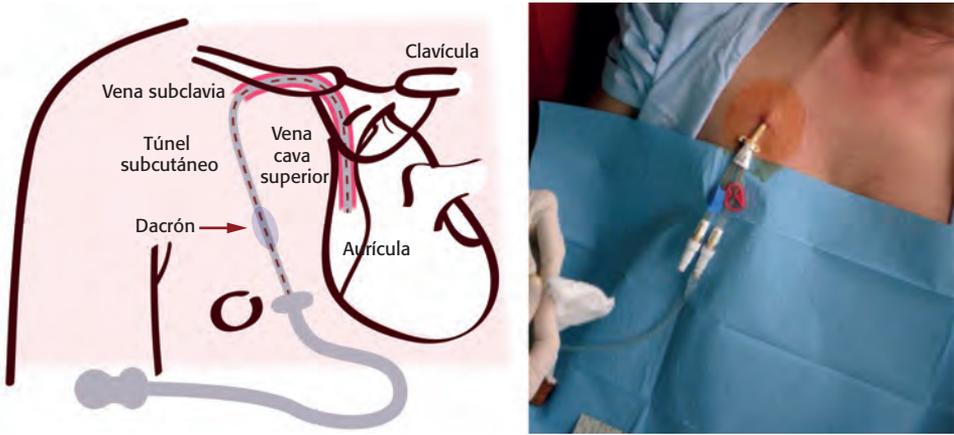
combinante que cataliza directamente el ácido úrico y favorece su eliminación. La dosis recomendada de este fármaco es de 0,20 mg/kg/día. La rasburicasa se administra una vez al día en una perfusión intravenosa en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9% (9 mg/ml) durante 30 minutos.

Apoyo nutricional

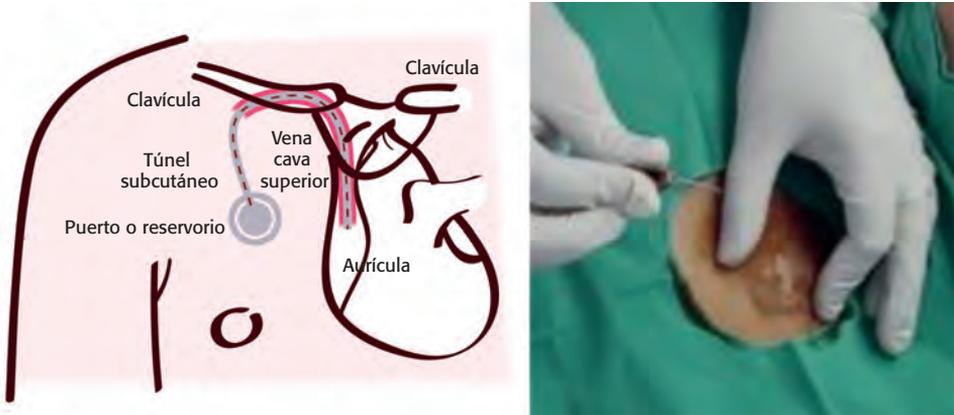
Los pacientes con enfermedades malignas hematológicas pueden presentar desnutrición a causa de la toxicidad digestiva del tratamiento quimioterápico y de un aumento de necesidades por los efectos metabólicos del tumor sobre el huésped. El apoyo nutricional se puede realizar con suplementos orales, si el paciente mantiene la ingesta, o por vía parenteral (nutrición parenteral) en caso de imposibilidad para la deglución (mucositis) o alteración importante de la motilidad intestinal.

Vías venosas: catéteres centrales

Los catéteres centrales son esenciales en la terapia de soporte. Su uso mejora mucho la calidad de los cuidados en los pacientes que requieren la administración frecuente y continuada de fármacos, transfusiones y extracciones repetidas de muestras sanguíneas o infusión de nutrición parenteral total. Existen diversos tipos de catéteres, como los Drum[®] o PICC, insertados por vía periférica pero con un extremo en la cava superior, para pacientes que requieren el acceso durante cortos periodos de tiempo. Para los pacientes que precisan un catéter central a largo plazo (trasplantes, quimioterapias largas), suelen utilizarse catéteres tunelizados con entrada por la vía subclavia o yugular, como el catéter de Hickman (**fig. 10**), o con reservorio, como el Port-a-Cath (**fig. 11**).



► **Figura 10.** Catéter de Hickman de doble luz tunelizado.



► **Figura 11.** Reservorio Port-a-Cath.

Apoyo psicológico

Previamente se ha comentado la trascendencia del apoyo psicológico continuado a estos pacientes y, si es posible, a sus familiares. Con frecuencia, los sujetos con hemopatías malignas en tratamiento su-

fren episodios de depresión o crisis de ansiedad que deben tratarse adecuadamente. La comunicación honesta, delicada e individualizada del proceso evolutivo de la enfermedad y de su tratamiento es, entre otras muchas medidas, un aspecto que el equipo asistencial no debe descuidar.

24

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

E. Conde García, J. A. Pérez Simón

Introducción. Fundamentos del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Aspectos técnicos del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Indicaciones. Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Resultados globales del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una opción terapéutica consolidada en muchos pacientes con neoplasias hematológicas, insuficiencias medulares y algunas enfermedades congénitas. Consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), con el objetivo de restablecer la función medular tras la administración de un tratamiento de preparación, también llamado de acondicionamiento, del trasplante. El término TPH ha sustituido al de *trasplante de médula ósea* porque las CPH pueden obtenerse de diversas fuentes, como la médula ósea (MO), la sangre periférica (SP) y la sangre del cordón umbilical (SCU). Las CPH dan lugar a todos los elementos de la sangre, mieloides, linfoides y células mononucleares, y pueden ser manipuladas *ex vivo* con distintos fines tales como hacer una selección positiva (solo células CD34+) o negativa (eliminación de alguna población celular como linfocitos T, células neoplásicas, etc.), aumentar su número

(expansión celular) y modificarlas para su utilización con fines reparadores en el campo de la medicina regenerativa. El TPH es un ejemplo claro de terapia celular, una nueva forma de tratamiento que en la actualidad se utiliza, de forma creciente, en diversos campos de la medicina.

Los objetivos del TPH son varios. Por una parte se pretende sustituir la hematopoyesis del paciente por ser defectuosa o insuficiente. Además, en las neoplasias el objetivo es facilitar la utilización de altas dosis de quimioterapia para erradicar la enfermedad residual, y en los alotrasplantes, hacer inmunoterapia celular.

La idea de trasplantar CPH de una persona a otra surgió a raíz de los bombardeos nucleares de Hiroshima y Nagasaki del 6 de agosto de 1945, donde muchos pacientes fallecieron por la grave mielosupresión ocasionada por la radiación. En la década de los cincuenta se realizaron experimentos en animales que demostraron que, protegiendo el bazo o infundiendo CPH de otro animal, se evitaba la muerte ocasionada por do-

sis letales de irradiación corporal total (ICT). En 1957 E. Donnall Thomas y su grupo publicaron el primer trabajo en humanos, en el que se comprobó que el TPH también funcionaba en pacientes.

Los primeros TPH con éxito se realizaron entre finales de 1960 y principios de 1970 en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), aplasia medular grave y leucemias agudas avanzadas, pero el desarrollo clínico y la aplicación del TPH tuvo lugar a finales de 1970, siendo fundamentales para ello los trabajos de Donnall Thomas y su equipo de Seattle, que demostraron que hasta un 13% de los pacientes con leucemia aguda en fase terminal se podían curar con un TPH. En la actualidad, el TPH está muy desarrollado y se ha conseguido una alta especialización que ha sido posible gracias al progreso en diferentes campos tales como:

- El conocimiento de la biología de las CPH y los nuevos métodos para recolectarlas, expandirlas y manipularlas.
- El descubrimiento del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA), fundamental para entender las bases genéticas de la histocompatibilidad, que es clave en el reconocimiento de lo propio y lo extraño y desempeña un papel fundamental en los problemas inmunológicos del TPH, principalmente en el fallo de injerto de las CPH y en el desarrollo de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) o enfermedad contra huésped (EICH) (se emplean ambos términos indistintamente). La incorporación de los estudios moleculares para conocer el HLA de las personas nos ha permitido encontrar donantes con una mejor compatibilidad con el receptor.
- Los progresos en la criobiología, que nos permiten la conservación de la

CPH manteniendo su viabilidad y sus características funcionales.

- La incorporación de nuevos fármacos para mejorar el acondicionamiento y para controlar la inmunosupresión o para mejorar la profilaxis y el tratamiento de la EICR.
- El avance en los tratamientos de soporte de los pacientes, especialmente en la prevención de las infecciones con nuevos antimicrobianos y en las muy eficaces unidades de aislamiento, en la terapia transfusional y, también, en la alta cualificación del personal sanitario.
- La terapia celular y el efecto antileucémico de los linfocitos T del donante.

Además de todo lo anterior, también ha contribuido a esta gran difusión de los trasplantes los registros nacionales e internacionales de donantes y los bancos de cordón umbilical. En 1977 se realizaron 169 trasplantes en todo el mundo y en 2015 se publicó el primer millón de TPH realizados en Europa, donde se realizan en torno a 40.000 TPH al año, y en España en torno a 3.000 al año.

En la **tabla I** se enumeran los principales hitos en la historia del TPH.

FUNDAMENTOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Las CPH son células indiferenciadas que residen en la MO, que es su “nicho natural”, donde anidan gracias a receptores como CXCR4 que se unen a ligandos específicos, tales como SDF1 (factor derivado del estroma, también llamado CXCL12) y otras moléculas de adhesión que existen en el estroma medular (véase *capítulo 1*). Las CPH son el prototipo de las células madre pluripotentes que, en cultivo semisólido, dan lugar a

Tabla I. Hechos relevantes en la historia del trasplante de progenitores hematopoyéticos

- 1957. Donnall Thomas: primer alotrasplante en humanos
- 1958. Dausset: identificación del sistema antigénico HLA
- 1959. Kurnick: primer autotrasplante en humanos
- 1963. Mathé: larga supervivencia y quimera estable
- 1965. Barnes-56 y Mathé-65: injerto contra tumor (inmunoterapia adoptiva)
- 1968. Van Rood/Terasaki: tipificación serológica del HLA y descripción del síndrome de la enfermedad secundaria (EICH)
- 1968. Good (Minneapolis)/De Vries (Leiden): primer trasplante de hermano HLA idéntico por SCID
- 1971. Santos: ciclofosfamida como acondicionamiento del alo-TPH
- 1972. O'Reilly: primer trasplante de donante no emparentado
- 1974. Glucksberg: clínica de la EICH humana
- 1972. Bortin (1972-1991)/Horowitz (1991-): creación del registro IBMTR-CIBMTR (2004)
- 1974. Creación de la EBMT
- 1976. Primer alo-TPH en España
- 1977. Donnall Thomas: primera serie de alo-TPH en pacientes con leucemia aguda terminal con curación del 13%
- 1980. Powles: ciclosporina A para la profilaxis de la EICH aguda
- 1981. Reisner: primer trasplante con depleción de linfocitos T *in vitro*
- 1986. Storb: metotrexato + ciclosporina para profilaxis de la EICH
- 1988. Gluckman/Broxmeyer: trasplante de cordón umbilical
- 1988. Kessinger: TPH de sangre periférica
- 1988. Creación de la WMDA
- 1990. Donnall Thomas: Premio Nobel de Medicina
- 1990. Kolb: la infusión de linfocitos del donante cura la recidiva post-alo-TPH de la leucemia mieloide crónica
- 1994. Primer trasplante con CPH obtenidas de sangre periférica de DNE
- 1994. Creación del Grupo Español de TPH
- 1997. Giral/Slavin: alotrasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida-minialotrasplantes
- 1998. Aversa: trasplante haploidéntico con depleción de células T
- 2001. Luznik: primer TPH haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante
- 2006. Se funda la WBMT
- 2012. Diciembre: se realiza el TPH número 1.000.000.

Alo-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; HLA: antígeno leucocitario humano; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CPH: células progenitoras hematopoyéticas; DNE: donante no emparentado; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; SCID: síndrome de inmunodeficiencia combinada grave; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; WBMT: Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation; WMAD: World Marrow Donor Association.

la formación de colonias de precursores eritroides, mieloides, megacariocíticos y linfoides. Además, las células madre o *stem* tienen la capacidad de autorrenovarse y de responder a factores de crecimiento y citocinas, liberados por el microambiente, que estimulan su proliferación y maduración. Este proceso de diferenciación y maduración se desarrolla en diferentes etapas que dan lugar, en una primera fase, a los progenitores mieloides y linfoides, y posteriormente, a las células sanguíneas maduras. Habitualmente estas células se encuentran en reposo, o fase G0, y solo una pequeña proporción se divide y entra en el ciclo celular para sustituir a las células periféricas que mueren. Este equilibrio se mantiene a lo largo de toda la vida del individuo, sin que se agote la fuente de CPH (véase capítulo 1). Las CPH pueden salir a la SP en las fases de recuperación de la aplasia medular inducida por quimioterápicos o por movilización con factores de crecimiento o fármacos como el plerixafor, que rompen la unión entre el receptor CXCR4 y el ligando SDF1. Además, las CPH pueden ser criopreservadas después de recogerlas de la SP o la MO para su posterior infusión a los pacientes trasplantados.

La identificación de las CPH ha sido posible gracias a los cultivos celulares *in vitro* y, sobre todo, al empleo de los anticuerpos monoclonales, que nos ayu-

dan a caracterizar las moléculas de su superficie tales como el antígeno CD34 y el receptor para el factor de crecimiento de células *stem* (c-kit, CD117) (tabla II). La identificación fenotípica de las células CD34+ nos permite recolectar el número apropiado para el trasplante.

Histocompatibilidad

En los alotrasplantes de CPH es necesario buscar un donante con un HLA similar al del receptor. El donante ideal es un hermano HLA idéntico que comparte con el paciente los mismos locus A, B, C y DR del sistema HLA determinados con técnicas moleculares. Alternativamente se debe buscar un donante en los registros de donantes altruistas no familiares que hay en todo el mundo. Recientemente se han empezado a realizar trasplantes haploidénticos de un familiar, que suele ser uno de los padres o un hermano, si comparten, al menos, un haplotipo con el paciente. Esto ha sido posible gracias a la eliminación de la alorreactividad ligada a los linfocitos T del donante con ciclofosfamida post-TPH o manipulando el injerto previamente para eliminar los linfocitos T. El número de TPH haploidénticos está creciendo tanto en Europa como en España en estos últimos años.

Los antígenos del sistema HLA son glicoproteínas presentes en la membrana de las células nucleadas de todos los

Tabla II. Características de las células progenitoras hematopoyéticas

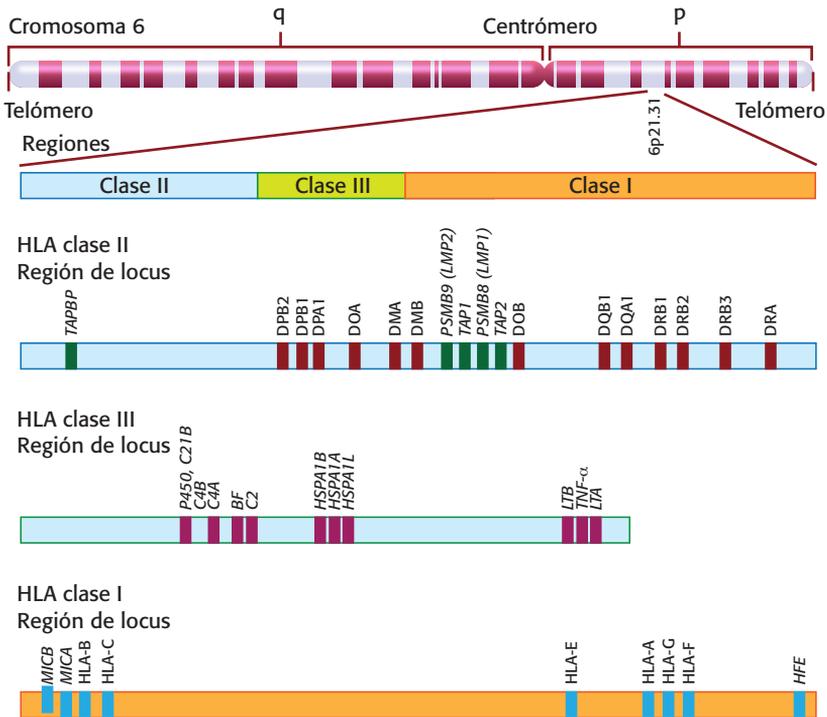
- Autorrenovación
- Diferenciación hacia todas las líneas hematopoyéticas
- Capacidad para reconstituir la hematopoyesis e inmunidad a largo plazo
- Habitualmente están en reposo, fase G0 (solo un 10% entran en ciclo activo)
- Expresión del gen *MDR*¹
- Fenotipo CD34+, c-kit+ (CD117+), DR-, Lin-²

1. MDR: gen de resistencia a múltiples fármacos. 2. Lin-: negativo para antígenos específicos de línea.

mamíferos, cuyos genes se hallan en el brazo corto del cromosoma 6 y que son determinantes en el reconocimiento de lo propio y lo extraño por parte de los linfocitos T. En la región 6p21.31 del cromosoma se localizan varias subregiones denominadas de *clase I, II y III* (fig. 1).

Los genes de clase I codifican las cadenas alfa de los antígenos A, B y C, que se unen a la beta₂-microglobulina para formar la molécula completa y se expresan en la superficie de todas las células nucleadas. Los genes de clase II codifican las cadenas alfa y beta de los antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, que constitutivamente solo se expresan en un número limitado de células que se especializan en la presentación de antígenos, como las células dendríticas y los linfocitos B, pero pueden ser indu-

cidas en otros tipos celulares. La región de clase III contiene genes relacionados con la respuesta inmune. Las reacciones más intensas del trasplante se producen cuando existe incompatibilidad entre el donante y el receptor en los *antígenos mayores de histocompatibilidad*. Dada la gran cantidad de variantes polimórficas de estas moléculas, resulta de gran importancia tipificarlas con precisión mediante técnicas de biología molecular de alta resolución, ya que las disparidades donante/receptor aumentan la posibilidad de rechazo, de EICR y de mortalidad. Por el contrario, los antígenos menores de histocompatibilidad son péptidos únicos derivados de proteínas polimórficas distintas del complejo mayor de histocompatibilidad, que si difieren entre el donante y el receptor, generan respues-



► **Figura 1.** Localización y organización del complejo HLA en el cromosoma 6. HLA: antígeno leucocitario humano.

tas inmunes más débiles y pueden ser responsables de la EICR aguda, cuando el donante es un hermano HLA-idéntico. Los genes de clase III localizados entre las regiones I y II codifican moléculas diversas y constituyen locus menores de histocompatibilidad. Los locus A, B, C y DR están estrechamente ligados entre sí y se heredan en bloque, en un haplotipo de cada progenitor, de forma mendeliana codominante; de ahí que la posibilidad entre dos hermanos de compartir el mismo HLA sea del 25%. La fórmula para calcular la probabilidad de que una determinada persona tenga un hermano HLA-idéntico es: $1 - (0,75)^n$, donde n es el número de hermanos, aunque, como es lógico, puede haber pacientes con un único hermano que sea compatible y otros con muchos hermanos sin que ninguno sea compatible.

En los pacientes con indicación de trasplante alogénico sin hermano HLA idéntico existen las siguientes alternativas: utilizar un donante no familiar o no emparentado (DNE) de MO o SP, recurrir al empleo de CPH de SCU, o bien hacer un trasplante haploidéntico. La búsqueda de un DNE se realiza en los registros nacionales e internacionales de donantes voluntarios y de bancos de SCU, respectivamente. En nuestro país, la búsqueda se canaliza a través de la Fundación Josep Carreras contra la Leucemia y el Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) de manera muy eficaz. Como es lógico, la posibilidad de conflictos inmunológicos (rechazo, EICR) y, en consecuencia, la morbimortalidad del procedimiento son superiores en el trasplante de DNE con respecto al del hermano HLA compatible o idéntico. Sin embargo, estas diferencias prácticamente desaparecen si el donante tiene identidad alélica en los locus A, B, C y DRB1 o solo hay una disparidad. Como existen dos alelos para cada uno

de los cuatro locus mencionados, se entiende como "identidad 8/8" cuando no existen diferencias entre el donante y el receptor, o "identidad 7/8" cuando existe una sola disparidad. Gracias al desarrollo de registros en el mundo, a finales de 2016 se dispone de casi 30 millones de donantes voluntarios y más de 700.000 unidades de SCU. Según los datos del REDMO, el tiempo medio para encontrar un DNE es de 33 días y el de la SCU es de solo unos pocos días. Esto es debido a que en el caso de la SCU no se exige una compatibilidad HLA tan estricta, dado que las células del cordón umbilical son más inmaduras y provocan menos inmunorreactividad. De hecho, en el TPH de SCU se estudian solo tres locus (A y B y DRB1) y se acepta el trasplante con cuatro a seis identidades alélicas. En la actualidad, y teniendo en cuenta todas estas posibilidades, prácticamente todos los pacientes que necesitan un trasplante pueden disponer de un donante cuando lo necesiten.

Tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH es la denominación general que se utiliza para una gran variedad de procedimientos en los que el paciente es tratado con el régimen de preparación (acondicionamiento) basado en quimioterapia y/o radioterapia, seguido de la infusión de las CPH. El tipo de TPH depende de quién sea el donante, de dónde se obtengan las CPH y del tratamiento de acondicionamiento administrado (**tabla III**). Cada uno de estos factores influye en la eficacia y en la toxicidad a corto y a largo plazo.

De acuerdo con el *tipo de donante*, el TPH puede ser:

- *Autólogo*. El donante es el propio paciente y las CPH se recolectan antes

Tabla III. Tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos

Según las características del donante

- TPH alogénico: el donante es otra persona:
 - Hermano HLA idéntico
 - Haploidéntico, madre, padre o hermano que compartan un haplotipo
 - DNE HLA idéntico o con una disparidad HLA
 - SCU
- TPH autólogo: el donante es el propio paciente
- TPH singénico: el donante es un hermano gemelo univitelino

Según la fuente de los progenitores hematopoyéticos

- TPH de MO
- TPH de SP
- TPH de SCU

Según la intensidad del acondicionamiento

- TPH con acondicionamiento mieloablativo
- TPH con acondicionamiento no mieloablativo
- TPH con acondicionamiento de intensidad reducida

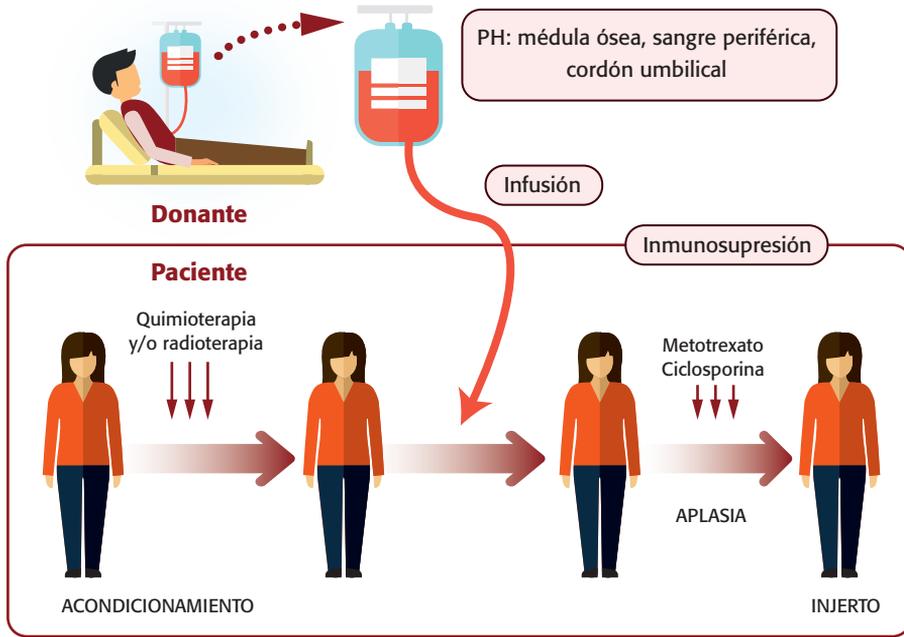
DNE: donante no emparentado; HLA: antígeno leucocitario humano; MO: médula ósea; SCU: sangre de cordón umbilical; SP: sangre periférica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

de administrar el tratamiento de acondicionamiento (una vez que el paciente se encuentra en remisión), y se infunden tras el mismo para rescatar al paciente de la insuficiencia medular, habitualmente irreversible, ocasionada con el tratamiento de acondicionamiento.

- *Alogénico*. El donante de las CPH es otra persona que puede ser familiar (donante emparentado HLA idéntico, haploidéntico o incompatible) o no familiar (DNE ya sea voluntario o SCU). La principal ventaja es que el injerto está libre de células neoplásicas, pero, al ser donante y receptor genéticamente diferentes, las células del donante pueden ser reconocidas y rechazadas por el receptor. Además, las células inmunocompetentes del donante, especialmente los linfocitos T, pueden ocasionar una complicación grave, que es la EICR.

Para prevenir ambas se requiere la utilización de tratamiento inmunosupresor. Todo esto hace que las complicaciones de los trasplantes alogénicos sean mayores que las observadas en los autotrasplantes o en los trasplantes singénicos. No obstante, también existe un efecto beneficioso específico del alotrasplante denominado *efecto injerto contra tumor* (EICT), mediante el cual los linfocitos T del donante son capaces de reconocer como extrañas las células tumorales del receptor y eliminarlas (**fig. 2**).

- *Singénico*. El donante es un hermano gemelo univitelino, por lo que al tener la misma dotación genética no existe riesgo de desarrollar una EICR o es muy bajo, y, por otro lado, el injerto está libre de células neoplásicas. Tener un hermano gemelo univitelino es poco frecuente.



► **Figura 2.** Esquema del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Se indican las diferentes fases del trasplante (véase explicación en el texto). PH: progenitores hematopoyéticos.

La indicación de uno u otro tipo de TPH (alogénico vs. singénico vs. autólogo) se basa en la enfermedad del paciente, en el estado de la enfermedad (tratamiento inicial vs. tratamiento de la enfermedad en recaída/refractaria), la urgencia del TPH y la disponibilidad de donante.

Dependiendo de la *fuerza de CPH*, el TPH puede ser (**fig. 3**):

- **TPH de MO.** Las CPH se recogen directamente de la MO con múltiples punciones sucesivas de la sangre medular a nivel de la cresta ilíaca posterosuperior. Se requiere anestesia general o raquídea.
- **TPH de SP.** Las CPH se recogen mediante leucoaféresis tras movilizarlas con factores de crecimiento hematopoyético para que se liberen

de la MO a la SP. Se requiere una vía central para la recolección. El TPH de SP tiene más linfocitos que el de MO y, por esto, el riesgo de desarrollar una EICR crónica es mayor.

- **TPH de SCU.** Las CPH se obtienen de la sangre del cordón umbilical tras un parto. El volumen total suele ser pequeño, por lo que, en función de la masa corporal del receptor, se requiere una o dos unidades para asegurarse el implante. La incidencia de EICR es baja pero el riesgo de fallo o retraso de injerto es mayor.

Las CPH de la MO se utilizan tanto en el TPH autólogo como en el alogénico, pero en la actualidad la SP es la principal fuente de CPH. El mayor uso de las CPH de SP se relaciona con su relativa fa-

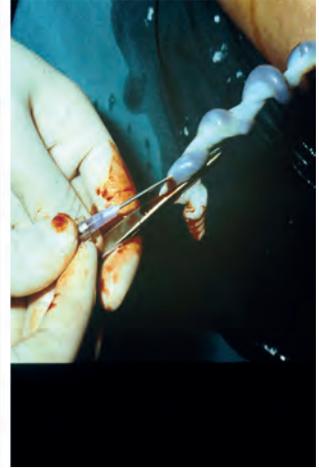
**Médula ósea
(20 %)**



**Sangre periférica
(75 %)**



**Sangre de cordón
umbilical (5 %)**



► **Figura 3.** Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas.

ilidad de recolección, una recuperación hematopoyética más rápida tras su infusión y menos días de hospitalización en comparación con las CPH obtenidas de la MO, aunque los resultados de los dos tipos de trasplante son similares. Las CPH pueden infundirse en fresco o ser criopreservadas y almacenadas para su infusión posterior. Para su criopreservación, las CPH se procesan en un medio de cultivo que contiene un conservante, el dimetil sulfoxido, que permite su almacenamiento en nitrógeno líquido a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su utilización. En el TPH alogénico, las CPH suelen infundirse el mismo día de la recogida, pero en los TPH autólogos y en los de SCU las CPH se criopreservan y se descongelan el día de la infusión.

En función del *acondicionamiento empleado*, el TPH puede ser:

- *Mieloablativo (MAB)*. El régimen de preparación utilizado produce una lesión irreversible de las células hematopoyéticas de la MO seguida de una pancitopenia muy intensa de la

que solo se recuperan con la infusión de las CPH del donante.

- *No mieloablativo (N-MAB)*. El tratamiento de acondicionamiento utilizado es menos intenso, menos mielosupresor pero muy inmunosupresor, no se destruyen todas las células hematopoyéticas, la pancitopenia es de menor duración (aunque hay una linfopenia importante), pero los linfocitos T del donante, infundidos con el injerto, son capaces de desplazar la hematopoyesis del paciente consiguiendo finalmente que la hematopoyesis del donante predomine. Este proceso se escalona en dos tiempos; en una primera fase existe una quimera mixta (conviven CPH del receptor y del donante) y posteriormente los linfocitos T del donante son capaces de eliminar todas las células hematopoyéticas del paciente facilitando la hemopoyesis o quimera completa del donante.
- *De intensidad reducida*. Son los regímenes de preparación interme-

dios entre los mieloablativos y los no mieloablativos. Van seguidos de una pancitopenia prolongada y habitualmente requieren CPH de rescate del donante.

ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas

Como se ha mencionado anteriormente, las fuentes de CPH para realizar un TPH son la MO, la SP y la SCU (**fig. 3**). Además de las CPH, en el producto infundido también se incluyen otras células como linfocitos T, células *natural killer* (NK), monocitos y células dendríticas. Las características de las células que componen el injerto constituyen el principal factor que determina la velocidad y la robustez de la reconstitución hematopoyética postrasplante. Este hecho es de especial relevancia porque las reacciones más importantes que presentan los pacientes, después de los trasplantes alogénicos, están fuertemente influenciadas por el número y la composición de las células del injerto, de tal manera que las reacciones aloinmunes más frecuentes observadas en los alotrasplantes, tales como la EICR, el EICT, la consecución de un quimerismo completo del donante y la recuperación inmunológica postrasplante, son diferentes en función de que la fuente de las células trasplantadas sea la MO, la SP o la SCU. Por esta razón, la elección del tipo de injerto para realizar un trasplante alogénico tiene una importante influencia en los resultados clínicos del TPH (**tabla IV**).

En los autotrasplantes el donante es el propio paciente y no se observa ninguna de las reacciones descritas en los alotrasplantes, siendo la SP la fuente utilizada en la mayoría de los casos.

La colecta de las CPH de la MO se realiza en el quirófano, con anestesia general, por punciones y aspiración del contenido medular a nivel de las crestas ilíacas posteriores. La colecta de las CPH de SP se realiza tras su movilización con factores de crecimiento, que permiten que las células rompan sus anclajes en la MO y se desplacen en gran número a la SP, circunstancia que se aprovecha para su recolección mediante leucoaféresis por una vía central. Habitualmente la movilización se realiza con factor de crecimiento granulocítico (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) y otros agentes movilizadores como el plerixaflor, un antagonista del ligando CXCR4 que actúa sinérgicamente con el G-CSF y que se emplea en los pacientes que no movilizan bien con G-CSF. También en esos casos puede emplearse el G-CSF asociado a quimioterapia.

En los autotrasplantes, la recogida de CPH de SP presenta las ventajas de no precisar anestesia general, se realiza de forma ambulatoria, es más cómoda para el donante y, además, puede utilizarse en pacientes con fibrosis medular y en los que presentan contraindicación para la anestesia. La SCU se recoge en el momento del parto, se criopreserva y se almacena en los bancos de cordón, por lo que está disponible y es la que con mayor rapidez podemos utilizar; tiene el inconveniente de que el volumen recogido y el número de CPH es pequeño, por lo que puede representar algún problema en los adultos con una superficie corporal grande.

Como puede verse en la **tabla IV**, hay muchas características biológicas distintas entre las tres fuentes de células progenitoras. La más importante y la que más influye en los resultados clínicos del TPH es el número absoluto de células progenitoras y de células accesorias presentes en el inóculo. Aunque el porcentaje de células CD34+ es similar en las tres fuentes, el volumen de recolección

Tabla IV. Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas, características diferenciales y selección en los alotrasplantes

Diferencias entre las fuentes de CPH

Fuente	Células CD34+	Células CD3+	EICRA/EICRC	Reconstitución inmune	Quimerismo
MO	2,4 (0,8-10,4) × 10 ⁶ /kg	23,8 (5,4-347) × 10 ⁶ /kg	+/+	+	+
SP/ G-CSF	7,6 (2,1-28) × 10 ⁶ /kg	279 (143-788) × 10 ⁶ /kg	+/>++	++	++
SCU	> 7 × 10 ⁶	16 (4-35) × 10 ⁶	±/+	±	±

Selección de fuente de CPH para un alotrasplante

Fuente	Enfermedad neoplásica		Enfermedad no neoplásica	RIC	
	Fase precoz	Fase avanzada	Enfermedad		
MO	++	+	++	+	
SP	+	++	+	++	
SCU	±	+	±	±	

Relación entre el número células accesorias (T/NK/monocitos) en SP/MO: 10/1.

CPH: células progenitoras hematopoyéticas; EICRA: enfermedad injerto contra receptor aguda; EICRC: enfermedad injerto contra receptor crónica; G-CSF: factor de crecimiento granulocítico; MO: médula ósea; RIC: acondicionamiento de intensidad reducida; SCU: sangre de cordón umbilical; SP/G-CSF: sangre periférica movilizada con G-CSF.

en cada una de ellas es muy diferente, siendo de 100 ml en la SCU, 1 litro en la MO y 5-10 litros en la SP, y por tanto, el número total de CPH y de células accesorias también es muy diferente. En los autotrasplantes, el número absoluto de CPH influye en la rapidez y calidad del prendimiento.

El TPH de SP proporciona un implante más precoz que el de MO porque contiene un número mayor de progenitores CD34+ y de células accesorias, lo que en la práctica se traduce en un acortamiento

del periodo de aplasia, un menor número de días expuesto a las infecciones, un acortamiento de los días de hospitalización y un menor coste del trasplante, pero en el TPH de SP alogénico, al tener un mayor número de linfocitos, se incrementa el riesgo de EICR.

La SCU tiene una alta proporción de CPH CD34+ y, además, las poblaciones linfocitarias presentes son inmunológicamente inmaduras, lo que conlleva una menor inmunorreactividad y en la práctica se traduce en que la incidencia

de EICR es menor. Como contrapartida, el volumen de sangre total y el número total de células CD34+ es escaso, por lo que aumenta el riesgo de fallo de implante y la recuperación inmune es más lenta, lo que conlleva un incremento de las infecciones, particularmente víricas. La SCU tiene otras ventajas, como su disponibilidad inmediata, la ausencia de riesgo para el donante y que no vehicula enfermedades infecciosas. En los últimos años los bancos de SCU han aumentado el número y la calidad de las unidades almacenadas, lo que se ha traducido en un notable incremento de los trasplantes realizados con esta fuente de PH, particularmente en niños y en pacientes de minorías raciales o con HLA poco frecuentes.

En conjunto, la fuente de CPH es determinante en los resultados del TPH y por ello debemos elegir cuidadosamente la más adecuada para cada paciente dependiendo de sus características clínicas, el estado de la enfermedad y la disponibilidad de donante (**tabla IV**).

Extracción y conservación de las células progenitoras hematopoyéticas

Los métodos de extracción de CPH varían en función de la fuente:

- *Colecta de CPH de la MO*. Se realiza en el quirófano en condiciones estériles bajo anestesia general o raquídea, y consiste en realizar punciones aspirativas de sangre medular, a nivel de las crestas ilíacas posterosuperiores, hasta conseguir un volumen total de 800-1200 ml que contienen más de 3×10^8 células nucleadas/kg y más de 3×10^6 CD34+/kg. La sangre obtenida se deposita en bolsas heparinizadas y se filtra para eliminar los grumos

medulares y las esquirlas óseas. Las células obtenidas se pueden infundir directamente al paciente por una vía venosa central, o criopreservarlas para su infusión posterior. Los riesgos para el donante son mínimos.

- *Colecta de CPH de SP*. Las células progenitoras hematopoyéticas se recogen de la SP del donante. Como se ha comentado previamente, para conseguir una adecuada movilización de los PH desde la MO a la SP hay que administrar al donante G-CSF. En el caso de un paciente con una neoplasia al que se va a efectuar un autotrasplante, la movilización se puede realizar con G-CSF solo o en combinación con quimioterapia, ya que la MO en fase de regeneración tras quimioterapia libera una gran cantidad de células CD34+ a la SP. El G-CSF tiene pocos efectos secundarios, que se limitan a molestias musculoesqueléticas y cefalea. Si con el G-CSF no consigue movilizar un número suficiente de PH, se puede administrar el plerixafor, una molécula que rompe la unión del CXCR4 (un receptor de citocinas presente en la superficie de las CPH) a su ligando SDF-1 (factor derivado del estroma) presente en el estroma medular. Tras 4-5 días de movilización con G-CSF se recolectan las células por leucoaféresis utilizando las venas periféricas en un circuito cerrado (**fig. 3**). La sangre del donante, anticoagulada, circula por un separador celular que la centrifuga y separa los diferentes componentes celulares por gradiente de densidad. El separador celular deposita en una bolsa las células mononucleadas, que incluyen las células CD34+, y devuelve al donante el plasma, los eritrocitos y los leucocitos polimorfonucleares. En total, en un proce-

dimiento de aféresis circulan entre 10 y 20 l de sangre. La cantidad de células CD34+ que se obtiene mediante una o varias citaféresis de SP suele ser el doble de la obtenida con la aspiración de la MO.

- **Colecta de CPH de SCU.** En la SCU y de la placenta se encuentran CPH que tienen un gran potencial hematopoyético. Las ventajas de usar unidades de SCU para el trasplante alogénico, con respecto al empleo de las de MO o de SP, son la facilidad de obtención de CPH sin riesgo para el donante, la menor restricción en la compatibilidad en el sistema HLA, un menor riesgo de transmitir infecciones y la disponibilidad inmediata para su uso en trasplantes no emparentados. Las desventajas más importantes son el escaso número de CPH en una unidad de cordón umbilical, que limita el número de adultos que se puede beneficiar de este tipo de trasplante, y la imposibilidad de obtener de nuevo PH en los casos de fallo de implante. Menos del 10% de los trasplantes alogénicos de donante no emparentado se realizan con SCU.

La cantidad de células CD34+ que se infunde en el TPH alogénico de MO es de aproximadamente $3 \times 10^6/\text{kg}$ y los resultados clínicos del trasplante son mejores si se infunde una cantidad superior. En cambio, la cantidad de células CD34+ que se infunde en el TPH alogénico de progenitores obtenidos de SP es de aproximadamente $6 \times 10^6/\text{kg}$ y los resultados clínicos del trasplante no son mejores si se infunde una cantidad superior. Por tanto, en el contexto del trasplante alogénico la cantidad idónea de CD34+ se situaría entre los 3 y $6 \times 10^6/\text{kg}$. En el caso de SCU se requiere un mínimo de $2,5 \times 10^5/\text{kg}$ de CPH CD34+. En el TPH

autólogo, la cantidad de células CD34+ recogida puede ser muy escasa, sobre todo si el paciente ha recibido previamente una gran cantidad de fármacos mielotóxicos. Aunque no se conoce con precisión cuál es la cantidad mínima de células CD34+ para efectuar con éxito un TPH autólogo, se recomienda la infusión de más de $2 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD34+ para asegurar un implante hematopoyético adecuado.

Tratamiento *in vitro* de las células stem

Tras la extracción de las CPH, el producto celular obtenido se puede procesar en el laboratorio con tres objetivos fundamentales:

- La eliminación de los linfocitos T responsables de la EICR.
- Hacer una selección positiva o negativa para seleccionar las células CD34 o eliminar las células tumorales.
- Eliminar los hematíes en caso de incompatibilidad de grupo ABO.

La eliminación o “depleción” de linfocitos T se utiliza en el TPH alogénico y disminuye significativamente la incidencia de EICR, pero aumenta paralelamente la probabilidad de recaída y de fallo del injerto. Otro método frecuentemente empleado es la selección de células CD34+. En este caso, se incuban las células progenitoras con un anticuerpo monoclonal anti-CD34 ligado a una vitamina (biotina) o a microesferas magnéticas. Después se pasa la mezcla por una columna con avidina (que se une fuertemente a la biotina) o una columna con un imán, con lo que las células CD34+ se quedan adheridas, y se separan del resto (selección positiva). En los casos en los que las células tumorales

tienen un marcador conocido se puede hacer algo parecido para eliminarlas (selección negativa).

Cuando existe incompatibilidad de grupo ABO entre donante y receptor, es necesario eliminar los hematíes incompatibles del producto celular antes de ser infundido, para evitar reacciones inmunohemolíticas.

Tratamiento de acondicionamiento (preparación del receptor)

El tratamiento de preparación o de acondicionamiento es fundamental para poder realizar un TPH. Tiene un doble objetivo: por un lado, conseguir una inmunosupresión adecuada para evitar el rechazo del injerto, y por otro, erradicar la enfermedad del paciente.

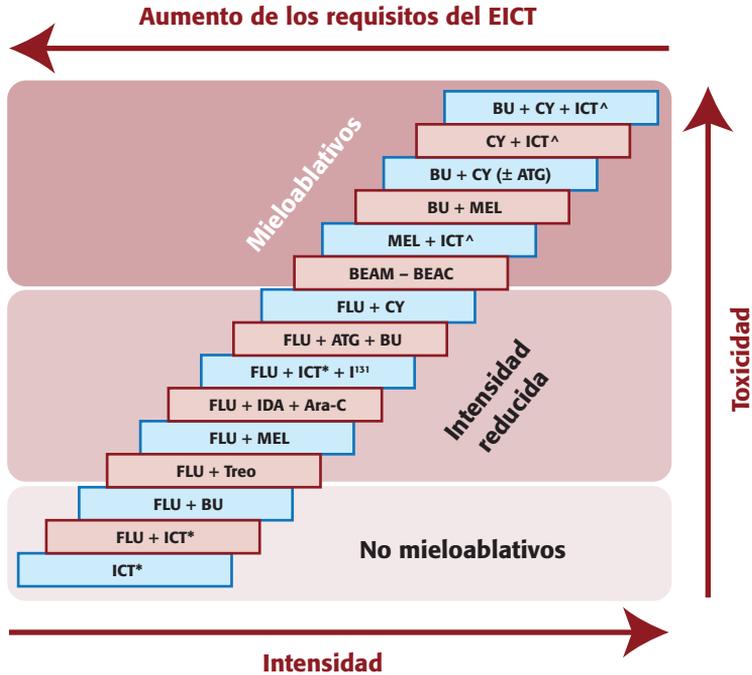
Son muchos los esquemas utilizados como preparación para un TPH, pero no hay un régimen estándar y la elección del acondicionamiento para un paciente concreto se basa en criterios clínicos considerando la enfermedad del paciente y el estado de la misma, la fuente de CPH, las comorbilidades del receptor y, en los alotrasplantes, las características del donante. En general, se utiliza uno o más quimioterápicos, combinados o no con ICT. En ocasiones se pueden usar anticuerpos monoclonales radiomarcados, por ejemplo, en el acondicionamiento de los síndromes linfoproliferativos B.

De acuerdo con el esquema de acondicionamiento utilizado, se identifican tres tipos diferentes de TPH: mieloablatoivo, no mieloablatoivo y de intensidad reducida. En general, la diferencia que hay entre unos y otros está relacionada con la toxicidad, que es proporcional a la intensidad de las dosis utilizadas (**fig. 4**). Los *regímenes mieloablatoivos* son los preferidos para los pacientes jóvenes sin comorbilidades y con enfermedad agresiva que precisan un TPH, tanto autólogo

como alogénico. Ejemplos clásicos son la ciclofosfamida a dosis altas con ICT, o la combinación de busulfán y ciclofosfamida. Producen una mielosupresión irreversible y una intensa pancitopenia de larga duración de la que solo se recuperan con la infusión de las CPH. Los *regímenes no mieloablatoivos* se utilizan en los pacientes que no son candidatos a los regímenes más intensos por la edad, la comorbilidad o la enfermedad que motiva el TPH. La mielosupresión no suele ser completa, pero los linfocitos T del donante son capaces de desplazar la hematopoyesis del paciente consiguiendo finalmente una quimera completa. Los *regímenes de intensidad reducida* son una categoría intermedia entre los mieloablatoivos y los no mieloablatoivos.

Quimerismo

Se define como la convivencia en la misma persona de dos poblaciones celulares que proceden de dos individuos genéticamente diferentes; en el caso de los trasplantes alogénicos son las células del donante y del receptor (quimera biológica). En la práctica se puede evaluar la eficacia del trasplante a través del prendimiento del injerto estudiando el quimerismo celular, que puede ser completo del donante, o mixto (donante/receptor). Como se expone más adelante, para demostrar el injerto de las CPH del donante o quimerismo, se estudian las variaciones genéticas entre donante y receptor antes y después del TPH. Normalmente, en los TPH mieloablatoivos, la recuperación de la hematopoyesis se hace con un quimerismo 100% del donante. Por el contrario, en los TPH no mieloablatoivos o de intensidad reducida, la recuperación de la hematopoyesis acontece en dos fases: en la primera existe un quimerismo mixto donante/receptor y en una segunda



► **Figura 4.** Regímenes de acondicionamiento utilizados en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos.

Ara-C: arabinósido de citosina; ATG: globulina antitumoral; BEAC: carmustina, etopósido, citarabina y ciclofosfamida; BEAM: carmustina, etopósido, citarabina y melfalán; BU: busulfán; CY: ciclofosfamida; EICT: efecto injerto contra tumor; FLU: fludarabina; I¹³¹: yodo 131; IDA: idarubicina; ICT[^]: irradiación corporal total a dosis altas (8 a 12,3 Gy); ICT*: irradiación corporal total a dosis bajas (2 a 4 Gy); MEL: melfalán; Treo: treosulfán.

fase se consigue un quimerismo completo del donante (100%), para lo que en ocasiones es necesario recurrir a la infusión de linfocitos del donante (ILD). El control evolutivo de la enfermedad se realiza también estudiando el quimerismo, de tal manera que, cuando en un paciente se reduce o se pierde el quimerismo del donante, puede ser indicativo de recidiva de la neoplasia, y en estos casos puede estar justificada una nueva ILD. En los alotrasplantes, la ILD tiene un importante papel en el control y la eliminación de la enfermedad residual de los pacientes a través del EICT. Es importante destacar que no todas las enfer-

medades son igualmente susceptibles al EICT, y que este es más eficaz cuando existe poca enfermedad residual, o la recaída es incipiente y de crecimiento lento para permitir la activación y función citocida de las células T citotóxicas. En las neoplasias indolentes y con una baja enfermedad residual, el EICT es muy eficaz, pero en las neoplasias muy proliferativas o con mucha enfermedad, lo es menos. En los alotrasplantes realizados por enfermedades congénitas no neoplásicas no es necesario obtener un quimerismo completo del donante y la enfermedad se puede controlar con un quimerismo mixto.

Infusión de las células progenitoras hematopoyéticas

A las 24-48 horas de finalizar el régimen de acondicionamiento, se infunden las CPH, ya sea inmediatamente tras su recolección o tras descongelarlas si estaban criopreservadas. La infusión se realiza a través de un catéter venoso central de doble luz (catéter de Hickman), que resulta imprescindible para administrar todos los tratamientos quimioterápicos y antimicrobianos, el soporte transfusional, la alimentación parenteral y obtener todas las muestras para el adecuado control de los pacientes (fig. 5).

Demstración del injerto

Si el implante es eficaz, a las 2 semanas del TPH se identifican en la médula del receptor algunas células hematopoyéticas. A las 3-5 semanas del procedimiento, la reconstitución medular suele ser más o menos completa. En la SP, tras una intensa pancitopenia que sigue al acondicionamiento, se observa una progresiva recuperación, habitualmente a partir de la segunda semana en el caso del TPH de SP y de la tercera en el caso

del TPH de MO, hasta normalizarse al cabo de 1 o 2 meses.

Para demostrar que la reconstitución hematológica del TPH alogénico se debe realmente al implante medular del donante y no a la recuperación de la propia hematopoyesis del paciente se recurre al estudio de marcadores específicos del injerto. Estos ponen de relieve las diferencias genéticas, los polimorfismos del ácido desoxirribonucleico (ADN), entre el donante y el receptor. Tras el TPH alogénico las CPH tienen un origen genético del donante, distinto del resto de las células del organismo del receptor, situación que se denomina *quimera hematopoyética* y es indicativa del éxito del TPH. La quimera hematopoyética se pierde de forma completa o parcial cuando existe un rechazo del injerto o una recaída del proceso neoplásico por el que se efectuó el TPH.

INDICACIONES

Las principales indicaciones del TPH tanto autólogo como alogénico se exponen en la **tabla V**. Las indicaciones más frecuentes del TPH alogénico (alotrasplante) son en el tratamiento de las leucemias agudas, los síndromes mielo-



► **Figura 5.** Infusión de progenitores hematopoyéticos a través de una vía central (catéter de Hickman).

Tabla V. Indicaciones del alotrasplante y del autotrasplante de progenitores hematopoyéticos

Alotrasplante	Autotrasplante
Enfermedades adquiridas	
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemias agudas (leucemia aguda mieloblástica y leucemia aguda linfoblástica) • Síndromes mielodisplásicos • Síndromes mieloproliferativos • Leucemia linfoide crónica • Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) • Mieloma múltiple • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Aplasia medular grave 	<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple • Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) • Leucemias agudas • Amiloidosis • Enfermedades autoinmunes • Tumores sólidos: <ul style="list-style-type: none"> – Neuroblastoma – Tumores germinales – Sarcoma de Ewing – Sarcoma de partes blandas
Enfermedades congénitas	
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia combinada grave • Talasemia mayor • Anemia de Fanconi • Anemia de Blackfan-Diamond • Neutropenia de Kostmann • Síndrome de Wiskott-Aldrich • Enfermedad granulomatosa crónica • Osteopetrosis • Otras inmunodeficiencias congénitas 	

displásicos y la aplasia medular grave. Las indicaciones más frecuentes del trasplante autólogo son el mieloma múltiple, los linfomas y algunos tumores sólidos.

La indicación del TPH en un paciente concreto es el paso más importante de todo el procedimiento. Debe ser personalizada para cada paciente y siempre hay que considerar los riesgos y beneficios potenciales del trasplante comparándolos con otras alternativas terapéuticas. La evaluación pretrasplante es un estudio sistematizado de las características de la enfermedad y su estado en el momento del TPH, del estado general y comorbilidades del paciente, y de otros factores como los dependientes del tipo de donante, la fuente de CPH, el acondi-

cionamiento o el estado psicosocial del paciente, que condicionan la indicación apropiada. Con objeto de que el balance riesgo/beneficio sea óptimo, los pacientes elegibles para un TPH deben tener una buena situación clínica con una adecuada capacidad funcional cardiopulmonar, hepática, renal y pocas o ninguna comorbilidad (**tabla VI**).

Índice de comorbilidad

Con el fin de predecir el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante se ha desarrollado el índice de comorbilidad específica (HCT-CI, del inglés *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index*), que evalúa el impacto de las dife-

Tabla VI. Criterios de elegibilidad para un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Variable	TPH autólogo	TPH alogénico mieloablativo		TPH alogénico no mieloablativo	
		Donante familiar	DNE	Donante familiar	DNE
Edad (años)	≤ 75	≤ 65	≤ 60	≤ 75	≤ 70
ECOG	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 3	≤ 3
Creatinina	≤ 2 mg/dl				
Ecocardiograma	FE ≥ 50 %	FE ≥ 50 %	FE ≥ 50 %	FE ≥ 40 %	FE ≥ 40 %
PFH	≤ 5 veces VN	≤ 5 veces VN	≤ 5 veces VN	≤ 10 veces VN	≤ 10 veces VN
PFR	DLCO ≥ 50 % FEV ₁ ≥ 65 %	DLCO ≥ 35 % FEV ₁ ≥ 65 %	DLCO ≥ 35 % FEV ₁ ≥ 65 %	DLCO ≥ 35 % FEV ₁ ≥ 50 %	DLCO ≥ 35 % FEV ₁ ≥ 50 %
Enfermedad psiquiátrica	Valoración individual				

DLCO: capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; DNE: donante no emparentado; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; FE: fracción de eyección; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; PFH: pruebas de función hepática; PFR: pruebas de función respiratoria; VN: valor normal.

rentes comorbilidades del paciente en la mortalidad del procedimiento. Este índice de comorbilidad (IC) evalúa 17 comorbilidades y establece una puntuación final en función de la cual se distinguen tres grupos de riesgo, con diferentes porcentajes de mortalidad no debida a recaída (MNR) o relacionada con el TPH (MRT):

- Bajo riesgo (0 puntos): MNR del 14 % a los 2 años.
- Riesgo intermedio (1-2 puntos): MNR del 21 % a los 2 años.
- Alto riesgo (≥ 3 puntos): MNR del 41 % a los 2 años.

La puntuación global del IC del HCT-CI se puede identificar utilizando una calculadora que está disponible en la web en línea en www.hctci.org.

Otros factores adicionales a considerar son la edad y el estado de la enfermedad en el momento del trasplante. Recientemente se ha publicado un índice de comorbilidad compuesto HCT-CI/edad, que consiste en añadir un punto adicional al HCT-IC cuando el paciente tiene 40 años o más (**tabla VII**). Otros factores de riesgo pretrasplante, no incluidos en el IC, que influyen de forma aditiva sobre los anteriores son: el estado serológico frente a citomegalovirus (CMV), el *performance status*, la sobrecarga férrica y el grado de compatibilidad en los alotrasplantes con DNE.

Las indicaciones del TPH han ido cambiando a lo largo del tiempo, debido a las mejoras técnicas y a la incorporación de diferentes tipos de TPH. Por tal motivo, la Sociedad Europea de TPH

Tabla VII. Índice de comorbilidad HCT-CI incluyendo la edad

Comorbilidad	Definición	Puntuación
Arritmia	Fibrilación auricular o <i>flutter</i> . Síndrome del seno. Arritmia ventricular	1
Cardiopatía	Isquemia coronaria, ICC, IAM, FE \leq 50 %	1
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn: colitis ulcerosa	1
Diabetes	Antidiabéticos orales o insulinodependiente	1
Enfermedad cerebrovascular	AIT o ictus	1
Enfermedad psiquiátrica	Depresión o ansiedad que requiere tratamiento	1
Hepatopatía leve	Hepatitis crónica con bilirrubina entre N y 1,5 veces el VN o AST/ALT entre N y 2,5 veces el VN	1
Obesidad	IMC $>$ 35 kg/m ²	1
Infección	Que requiera tratamiento antimicrobiano más allá del día 0	1
Enfermedad reumatológica	LES, AR, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática	2
Úlcera péptica	Que requiera tratamiento	2
Enfermedad renal (moderada/grave)	Creatinina $>$ 2 mg/dl. Diálisis o trasplante renal previo	2
Enfermedad pulmonar moderada	DLCO y/o FEV ₁ del 66-80% o disnea de mínimos esfuerzos	2
Tumor sólido previo	Si ha requerido tratamiento, excluyendo el cáncer de piel distinto al melanoma	3
Valvulopatía cardíaca	Excepto el prolapso de la válvula mitral	3
Enfermedad pulmonar grave	DLCO y/o FEV ₁ $<$ 65 % o disnea de reposo o necesidad de oxigenoterapia	3
Hepatopatía (moderada/grave)	Cirrosis hepática con bilirrubina $>$ 1,5 el VN o AST/ALT $>$ 2,5	3
Edad	En pacientes con \geq 40 años, se añade un punto	1

Con la puntuación se establecen tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto (véase texto).

AIT: ataque isquémico transitorio; AR: artritis reumatoide; ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DLCO: capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; FE: fracción de eyección; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; HCT-CI/age: *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index*; puntuación incluyendo la edad; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; LES: lupus eritematoso sistémico; VN: valor normal.

(EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation) ha establecido una serie de recomendaciones basadas en datos científicos y opiniones de expertos, que revisa regularmente y cuya última actualización del año 2015 se expone en las **tablas VIII y IX**. En ellas la EBMT ha determinado las siguientes categorías de trasplante:

1. *Tratamiento estándar (S)*. Los resultados del TPH están bien establecidos y son favorables o superiores a las alternativas de tratamiento que no incluyen un TPH. En estos casos, los TPH se hacen de forma rutinaria en la mayoría de los centros. Sin embargo, el que un TPH puede estar aceptado de forma rutinaria no significa que necesariamente sea el tratamiento óptimo para un paciente concreto en todas las circunstancias clínicas.
2. *Opción clínica (OC)*. El valor del TPH no está claramente establecido en estos casos y, por lo tanto, se deben definir los criterios diagnósticos y de inclusión de pacientes de forma precisa, pero el TPH es una de las opciones reales para el tratamiento de estos pacientes. Lo adecuado sería redactar un protocolo de investigación clínica, aprobado por los comités éticos de los centros en los que se realice el estudio.
3. *En investigación (Inv.)*. Se incluyen en esta categoría aquellas situaciones clínicas en las que hay poca o ninguna experiencia internacional con el TPH. Los TPH se realizan en casos aislados o en series de pocos pacientes en unidades de trasplante con reconocimiento especial para el tratamiento de estas enfermedades. Esta categoría también incluye nuevas indicaciones en el tratamiento de una enfermedad en la que, en

una fase o estado diferente, puede ya estar indicado el TPH o la realización de protocolos de investigación clínica. Deben realizarse en las mismas condiciones que en (2).

4. *Generalmente no recomendado (GNR)*. En esta categoría están incluidas aquellas enfermedades, o alguna fase o estadio de las mismas, en las que convencionalmente los pacientes no son tratados con un TPH. También se incluyen estadios precoces de alguna enfermedad donde los resultados del tratamiento convencional son aceptablemente buenos y difíciles de superar con un trasplante, por lo que no se justifica el riesgo adicional de mortalidad relacionada con el mismo. Tampoco está recomendado un alo-TPH cuando la enfermedad está muy avanzada y las posibilidades de éxito son mínimas.

Aunque estas recomendaciones son muy útiles, no implican que un TPH deba siempre ser realizado según estas indicaciones o que no pueda realizarse para una recomendación no indicada.

En los pacientes adultos con tumores sólidos no está indicado el alotrasplante y en muy pocos casos podría considerarse como un procedimiento en investigación (Inv.). En estos mismos pacientes el autotrasplante se considera como una opción estándar (S) solo en los casos de tumores de células germinales refractarios al tratamiento de primera o segunda línea y en las recaídas. En el resto de los tumores sólidos el autotrasplante no suele estar indicado, pero puede representar una opción clínica (OC) o ser un procedimiento en investigación (Inv.) en tumores quimiosensibles si fallan los tratamientos iniciales. Las indicaciones del trasplante en niños con tumores sólidos se recogen en la **tabla IX**.

Tabla VIII. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en adultos con enfermedades hematológicas y autoinmunes (recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015)

Enfermedad	Estadio de la enfermedad	Tipo de trasplante			
		Alogénico			Autólogo
		Hermano HLA idéntico	DNE idéntico	Donante incompatible	
Leucemia mieloide aguda	• RC1 (bajo riesgo)	OC	Inv.	GNR	OC
	• RC1 (riesgo intermedio)	S	OC	Inv.	S
	• RC1 (alto riesgo)	S	S	OC	OC
	• RC2	S	S	OC	OC
	• RC3, recaída precoz	S	OC	Inv.	GNR
	• LMA-M3, persistencia molecular	S	OC	GNR	GNR
	• LMA-M3, RC2 molecular • Enfermedad refractaria o recaída	S OC	OC OC	GNR Inv.	S GNR
Leucemia aguda linfoblástica	• Ph (-) RC1 (riesgo estándar)	Inv.	GNR	GNR	OC
	• Ph (-) RC1 (alto riesgo)	S	S	OC	GNR
	• Ph (+) RC1	S	S	OC	OC
	• RC2, recaída precoz	S	S	OC	GNR
	• Enfermedad refractaria o recaída	OC	Inv.	Inv.	GNR
Leucemia mieloide crónica	• Fallo de inhibidores TK en 1ª FC	S	S	OC	GNR
	• FA o > 1ª FC	S	S	OC	Inv.
	• CB	S	S	OC	GNR
Mielofibrosis	• 1ª o 2ª (intermedio o alto riesgo)	S	S	S	GNR
Síndromes mielodisplásicos	• AR, CRDM, AREB (tipos 1 y 2)	S	S	S	GNR
	• LMA-2ª, RC1 o RC2	S	S	S	OC
	• Estadios más avanzados	S	S	S	GNR
Leucemia linfocítica crónica	• Mal pronóstico	S	S	Inv.	GNR
Linfomas no Hodgkin					
Linfoma B difuso de células grandes	• RC1 (IPI intermedio/alto riesgo)	GNR	GNR	GNR	OC
	• Recaída quimiosensible, ≥ RC2	OC	OC	Inv.	S
	• Recaída quimiosensible tras fallo de auto	S	S	OC	GNR
	• Enfermedad refractaria	OC	OC	Inv.	OC
Linfoma de células del manto	• RC1	Inv.	Inv.	GNR	S
	• RC/RP > 1, sin auto previo	OC	OC	Inv.	S
	• RC/RP > 1, con auto previo	S	S	OC	GNR
	• Enfermedad refractaria	OC	OC	Inv.	GNR
Linfoma folicular	• RC1 (intermedio/mal pronóstico)	GNR	GNR	GNR	Inv.
	• Enfermedad quimiosensible, ≥ RC2	OC	OC	GNR	S
	• ≥ RC2, después del fallo de auto	S	S	Inv.	GNR
	• Enfermedad refractaria	OC	OC	OC	GNR

(continúa en página siguiente)

Tabla VIII. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en adultos con enfermedades hematológicas y autoinmunes (recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015)

Enfermedad	Estadio de la enfermedad	Tipo de trasplante				Autólogo
		Alogénico				
		Hermano HLA idéntico	DNE idéntico	Donante incompatible		
Macroglobulinemia Waldenström	<ul style="list-style-type: none"> • RC1 • Recaída quimiosensible, ≥ RC2 • Mal pronóstico 	GNR GNR OC	GNR GNR OC	GNR GNR Inv.	Inv. OC GNR	
Linfoma de células T	<ul style="list-style-type: none"> • RC1 • Enfermedad quimiosensible, ≥ RC2 • Enfermedad refractaria 	OC S OC	OC S OC	GNR OC OC	OC OC GNR	
Linfoma T cutáneo primario	<ul style="list-style-type: none"> • Estadios I-IIA (EORTC/ISCL) • Estadios IIB-IV (EORTC/ISCL), avanzados 	GNR OC	GNR OC	GNR Inv.	GNR GNR	
Linfoma de Hodgkin						
	<ul style="list-style-type: none"> • RC1 • Enfermedad quimiosensible, sin auto previo • Enfermedad quimiosensible, con auto previo • Enfermedad refractaria 	GNR Inv. S Inv.	GNR Inv. S Inv.	GNR GNR OC Inv.	GNR S OC OC	
Mieloma múltiple		OC	OC	GNR	S	
Amiloidosis primaria		OC	OC	GNR	OC	
Aplasia medular grave adquirida	<ul style="list-style-type: none"> • Al diagnóstico • Recaída, refractaria 	S S	OC (adultos) S	GNR OC	NA NA	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	<ul style="list-style-type: none"> • Al diagnóstico • Recaída, refractaria 	S S	OC S	GNR OC	NA NA	
Aplasia medular grave constitucional	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia de Fanconi • Disqueratosis congénita 	S S	S S	OC OC	NA NA	
Enfermedades autoinmunes						
Citopenias inmunes		OC	OC	-	OC	
EM, ES, LES		Inv.	GNR	-	OC	
AR, enfermedad de Crohn		GNR	GNR	-	OC	

Indicaciones: S: tratamiento estándar; OC: opción clínica; Inv.: en investigación; GNR: generalmente no recomendado; NA: no aplicable.

AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; CB: crisis blástica; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal; DNE: donante no emparentado; EM: esclerosis múltiple; ES: esclerosis sistémica (esclerodermia sistémica); FA: fase de aceleración; FC: fase crónica; HLA: antígeno leucocitario humano; LES: lupus eritematoso sistémico; LMA: leucemia mieloide aguda; RC: remisión completa; TK: tirosinasa.

Tabla IX. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños con enfermedades hematológicas, autoinmunes y tumores sólidos (recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015)

Enfermedad	Estadio de la enfermedad	Tipo de trasplante			
		Alogénico			Autólogo
		Hermano HLA idéntico	DNE idéntico	Donante incompatible	
Leucemia mieloide aguda	• RC1 (bajo riesgo)	GNR	GNR	GNR	GNR
	• RC1 (alto riesgo)	S	OC	OC	OC
	• RC1 (muy alto riesgo)	S	S	OC	OC
	• RC2	S	S	S	OC
	• > RC2	S	OC	OC	GNR
Leucemia aguda linfoblástica	• RC1 (bajo riesgo)	GNR	GNR	GNR	GNR
	• RC1 (alto riesgo)	S	S	OC	GNR
	• RC2	S	S	OC	GNR
	• > RC2	S	S	OC	GNR
Leucemia mieloide crónica	• FC	OC	OC	OC	GNR
	• FA	OC	OC	OC	GNR
Linfomas no Hodgkin	• RC1 (bajo riesgo)	GNR	GNR	GNR	GNR
	• RC1 (alto riesgo)	OC	OC	OC	OC
	• RC2	S	S	OC	OC
Enfermedad de Hodgkin	• RC1	GNR	GNR	GNR	GNR
	• 1ª recaída, RC2	OC	OC	OC	S
Síndromes mielodisplásicos		S	S	OC	GNR
Enfermedades congénitas					
Inmuno-deficiencias primarias		S	S	S	NA
Talasemia		S	OC	OC	NA
Drepanocitosis (alto riesgo)		S	OC	OC	NA
Aplasia medular/ Anemia de Fanconi		S	S	OC	NA
Anemia de Blackfan-Diamond		S	S	OC	NA
Enfermedad granulomatosa crónica		S	S	OC	NA
Síndrome de Kostmann		S	S	OC	NA

(continúa en página siguiente)

Tabla IX. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños con enfermedades hematológicas, autoinmunes y tumores sólidos (recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015)

Enfermedad	Estadio de la enfermedad	Tipo de trasplante				Autólogo
		Alogénico				
		Hermano HLA idéntico	DNE idéntico	Donante incompatible		
Síndrome de Hurler (MPS-1H)		S	S	OC	NA	
Síndrome de Hurler grave		GNR	GNR	GNR	NA	
Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS1-VI)		OC	OC	OC	NA	
Osteopetrosis		S	S	S	NA	
Otras enfermedades de depósito		GNR	GNR	GNR	NA	
Enfermedades autoinmunes		OC	OC	GNR	OC	
Tumores sólidos						
De células germinales		OC	OC	OC	OC	
Sarcoma de Ewing, alto riesgo > RC1		Inv.	Inv.	Inv.	S	
Sarcoma de tejidos blandos, alto riesgo > RC1		Inv.	Inv.	Inv.	OC	
Neuroblastoma, alto riesgo		OC	Inv.	Inv.	S	
Neuroblastomas > RC1		OC	Inv.	Inv.	S	
Tumor de Wilms		GNR	GNR	GNR	OC	
Sarcoma osteogénico		GNR	GNR	GNR	Inv.	
Tumores cerebrales		GNR	GNR	GNR	OC	

Indicaciones: S: tratamiento estándar; OC: opción clínica; Inv.: en investigación; GNR: generalmente no recomendado; NA: no aplicable.

DNE: donante no emparentado; FA: fase de aceleración; FC: fase crónica; HLA: antígeno leucocitario humano; RC: remisión completa.

Tabla X. Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos**Complicaciones precoces**

- Insuficiencia medular
- Mucositis
- Fallo de injerto
- Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva hepática)
- Neumonitis intersticial
- Enfermedad del injerto contra el receptor aguda
- Neurotoxicidad
- Cardiotoxicidad

Complicaciones tardías

- Enfermedad del injerto contra el receptor crónica
- Inmunodeficiencia: infecciones
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, esterilidad, trastornos del crecimiento
- Trastornos oculares: cataratas, síndrome seco
- Enfermedad pulmonar: obstructiva (bronquiolitis obliterante) y restrictiva
- Autoinmunidad exacerbada: anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, etc.
- Enfermedad ósea: osteoporosis, necrosis aséptica
- Recaída de la enfermedad de base
- Segundas neoplasias

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Son consecuencia de la toxicidad del acondicionamiento sobre los órganos y tejidos, y de los problemas inmunológicos derivados del aloinjerto en el caso del trasplante alogénico. Aunque hay que considerarlas como un todo, las complicaciones derivadas del TPH se clasifican en precoces y tardías según su relación temporal con el trasplante (**tabla X**).

Complicaciones precoces***Aplasia medular y mucositis***

La administración de altas dosis de quimioterapia y radioterapia provoca una insuficiencia medular de duración variable en función del tipo de acondicionamiento. El implante del injerto, conside-

rando como tal la aparición en la SP de cifras de leucocitos neutrófilos superiores a $0,5 \times 10^9/l$ y de plaquetas superiores a $20 \times 10^9/l$, suele evidenciarse entre la segunda y la cuarta semanas postrasplante, dependiendo, entre otros factores, del número de CPH, de la fuente utilizada y/o del uso de factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF) postrasplante. Durante el periodo de neutropenia intensa y hasta que se alcance el prendimiento del injerto, debe protegerse al paciente de las infecciones con diferentes medidas que incluyen su aislamiento en habitaciones con filtros HEPA (*high efficiency particulate air*) con aire limpio a presión positiva, la utilización de mascarillas por parte del personal que esté en contacto con el paciente y una terapia antiinfecciosa adecuada. Además se requieren transfusiones de hematíes y/o plaquetas, y otras terapias de soporte, que se han detallado en el capítulo 23. En los tras-

plantes con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), la aplasia es menos intensa y de menos duración y, por tanto, la necesidad de soporte transfusional, mucho menor.

La mucositis orofaríngea se caracteriza por la aparición de úlceras bucales que pueden ser muy dolorosas y requerir el uso de narcóticos. La mucositis ocasiona dolor abdominal y diarrea, impidiendo la alimentación por vía oral, lo que en ocasiones hace necesario el uso de nutrición parenteral. Además, la rotura de la barrera mucosa favorece la entrada al torrente circulatorio de gérmenes endógenos de la orofaringe (grampositivos) y el colon (gramnegativos) o moléculas derivadas de dicha flora como lipopolisacáridos, siendo la causa más común de fiebre y pudiendo ocasionar bacteriemia. Para su tratamiento, son importantes la monitorización de los balances, la reposición hidroelectrolítica, una dieta adecuada baja en bacterias, la profilaxis antibiótica y los analgésicos. También pueden verse afectadas la mucosa genitourinaria, particularmente si se emplea ciclofosfamida en dosis altas, que puede producir cistitis hemorrágica, la cual se previene con hiperhidratación y el em-

pleo de mesna, y la mucosa pulmonar (véase capítulo 23).

Ya se ha comentado que durante este periodo las medidas de soporte proporcionadas por un equipo con experiencia en unidades especializadas de trasplante resultan cruciales para la supervivencia del paciente.

Problemas infecciosos

El paciente sometido a TPH padece una profunda inmunosupresión a la que contribuyen diversos factores: el tratamiento de acondicionamiento, la enfermedad de base y la EICR y su tratamiento, entre otros. Todo ello, además de la rotura de las barreras mucosas, favorece en gran medida el desarrollo de infecciones graves por gérmenes oportunistas que pueden ser mortales hasta en el 5-10% de los pacientes. La frecuencia temporal de las infecciones postrasplante puede verse en la **tabla XI**.

- **Días 0 a +30.** En los días siguientes al trasplante y hasta que se produce el prendimiento del injerto, las infecciones están facilitadas por la intensa neutropenia (granulocitos

Tabla XI. Características de las infecciones asociadas al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Tipo de infección	Bacterias Gram+ y Gram-VHS <i>Candida/Aspergillus</i>	CMV <i>Aspergillus</i> <i>P. jirovecii/Toxoplasma</i>	Bacterias encapsuladas VVZ/CMV <i>P. jirovecii/Toxoplasma</i>
Día post-alo-TPH	Días 0 a +30	Días +30 a +100	> 100 días
Problema clínico subyacente	Neutropenia Mucositis	Enfermedad del injerto contra el receptor aguda	Enfermedad del injerto contra el receptor crónica Inmunodeficiencia

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; CMV: citomegalovirus; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

$< 0,5 \times 10^9/l$) y por la mucositis orofaríngea y gastrointestinal, y son fundamentalmente bacterianas y micóticas, aunque también puede existir reactivación del virus herpes simple, especialmente en la mucosa bucal, lo que hace necesario el uso de aciclovir profiláctico. Antes del uso generalizado de catéteres intravenosos y de profilaxis antimicrobianas, las infecciones se debían fundamentalmente a gérmenes gramnegativos, pero actualmente los gérmenes grampositivos, especialmente estafilococos coagulasa negativos, son los más comunes. Durante esta fase, las infecciones fúngicas suelen ser por *Candida* y en menor frecuencia por *Aspergillus*. La forma clínica más habitual es la candidiasis oral y esofágica. Menos común, aunque mucho más graves, son las candidiasis sistémicas o la aspergilosis pulmonar.

- **Días +30 a +100.** Durante este periodo, la función medular se ha recuperado, alcanzando cifras normales de granulocitos y plaquetas; sin embargo, persiste una profunda depresión de la inmunidad adquirida, tanto humoral como celular, debido a que la recuperación de cifras y sobre todo de la funcionalidad normal de los linfocitos es más lenta, y, en el caso del trasplante alogénico, al uso de fármacos inmunosupresores. Además, es el momento en el que suele aparecer la EICR aguda, que precisa un tratamiento con esteroides, lo que aumenta la situación de inmunosupresión. Durante este periodo hay que tener especial precaución con las infecciones por CMV y por hongos como *Aspergillus* y *Pneumocystis jirovecii*, o por microorganismos oportunistas como *Toxoplasma*.
- **Pasados más de 100 días.** El riesgo de infección en este momento es

inferior a los periodos anteriores y varía de un paciente a otro, dependiendo de cómo se esté normalizando su respuesta inmunitaria y de la presencia o no de EICR crónica y su tratamiento. En el contexto de la EICR crónica, las infecciones bacterianas por otros gérmenes encapsulados son frecuentes. También persiste un mayor riesgo de infecciones víricas, especialmente del grupo herpes zóster y otros microorganismos oportunistas como *P. jirovecii*.

En cada periodo del trasplante, particularmente el alogénico, se establecen unas medidas profilácticas encaminadas a disminuir la tasa de infecciones. Es habitual (aunque discutida) la profilaxis antibacteriana con antibióticos de amplio espectro como las quinolonas durante la neutropenia. La profilaxis antivírica se realiza con aciclovir, y la antifúngica, con derivados azólicos. La monitorización de la infección citomegálica mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la infección por *Aspergillus* con el galactomanano junto con las técnicas de imagen sirve de guía para implementar tratamientos precoces con ganciclovir y voriconazol o anfotericina B, respectivamente. Finalmente, se administra profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol mientras el paciente reciba tratamiento inmunosupresor.

Estas medidas han contribuido a disminuir la alta morbimortalidad de este tipo de infecciones y deben mantenerse mientras perdure la inmunosupresión debida a la EICR y su tratamiento.

Fallo de injerto o rechazo

Entendemos por *fallo de injerto*, *fallo de implante* o *rechazo*, la incapacidad de las CPH trasplantadas para reconstituir la hematopoyesis y la inmunidad en el recep-

tor, y se distinguen el fallo de injerto primario, cuando nunca se recuperan los neutrófilos y las plaquetas, y el secundario, si aparecen inicialmente y luego se pierden.

Además de efectuar hemogramas diarios para confirmar el aumento de granulocitos, hematíes y plaquetas, en el caso de los trasplantes alogénicos se realizan estudios de quimerismo para comprobar si la reconstitución hematopoyética procede del donante (quimera completa), del receptor o de ambos (quimera mixta). Para ello, antes del trasplante se identifican polimorfismos en el ADN de las células, que son diferentes entre el donante y el receptor. Tras el trasplante, y una vez alcanzado el injerto, se vuelven a estudiar los citados polimorfismos mediante técnicas de PCR. La quimera mixta puede ser indicativa de fallo de injerto y/o de recaída de la enfermedad de base.

El fallo de injerto puede ser consecuencia de la infusión de un número insuficiente de CPH, o de alguna subpoblación linfocitaria necesaria para el implante. También puede estar ocasionado por un microambiente medular inadecuado en el receptor (por ejemplo, fibrosis medular). El fallo de injerto es indistinguible del rechazo, pero este último se debe a las células inmunocompetentes del receptor, que reconocen como extrañas las CPH infundidas y las eliminan. El rechazo es la otra imagen del espejo de la EICR, que veremos a continuación, y la incidencia de ambos está en relación inversa con el grado de compatibilidad HLA.

La incidencia de fallo del injerto es mayor en los pacientes con aplasia medular y en los pacientes que reciben acondicionamientos no mieloablativos o un injerto deplecionado de linfocitos T. También es más frecuente en los trasplantes con incompatibilidad HLA (DNE, haploidénticos) y en los que se infunden pocas células CD34+ (SCU). Su prevención incluye el incremento de la inmunosupresión, añadiendo glo-

bulina antitimocítica (ATG) al régimen de acondicionamiento. El tratamiento se basa en la administración de factores de crecimiento y, si no hay respuesta, en la realización de un segundo trasplante.

Síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad venooclusiva hepática

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) o enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) se trata de una hepatopatía tóxica potencialmente fatal provocada por la lesión del endotelio sinusoidal, que se descama y obstruye la circulación hepática, dañando las vénulas centrolobulares de los hepatocitos. Se caracteriza por la tríada de hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención de líquidos con aumento de peso. Su incidencia es variable y oscila desde el 30% en sujetos con hemopatías malignas sometidos a alo-TPH al 5% en los trasplantes autólogos. Es más frecuente en los pacientes con hepatopatía previa y en los que reciben acondicionamientos muy intensivos, así como en los individuos con variantes polimórficas del gen de la glutatión S-transferasa, que altera el metabolismo del busulfán y de la ciclofosfamida. La lesión histológica típica se produce en la zona 3 del acino hepático, un área pobre en glutatión que habitualmente protege a las células endoteliales y a los hepatocitos de los radicales libres producidos por la acción de los citostáticos. En la patogenia se ha implicado la liberación por parte del endotelio dañado de factores V y VIII y otras sustancias procoagulantes, así como la depleción del glutatión. Los síntomas y signos de la EVOH suelen desarrollarse dentro de las primeras 3 semanas postrasplante. Cursa con: 1) hepatomegalia dolorosa debida a la obstrucción del flujo sanguíneo intrahepático; 2) retención hídrica que ocasiona incremento de peso y ascitis en las formas más graves, y 3) ictericia (bili-

rrubina > 2 mg/dl). No es infrecuente la trombopenia. El diagnóstico es clínico en base a la presencia de los signos previamente indicados, si bien la ecografía con doppler puede ser útil mostrando alteraciones del flujo suprahepático. La biopsia hepática transyugular que permitiría un diagnóstico definitivo no suele llevarse a cabo por los riesgos inherentes a la técnica en este grupo de pacientes.

Mientras que las formas leves y moderadas de la EVOH se controlan adecuadamente con restricción hídrica, las formas graves tienen una elevada mortalidad y precisan tratamiento con defibrótido, un fármaco con propiedades antiinflamatorias y trombolíticas.

Neumonía intersticial idiopática

Se define como una neumonitis con afectación histológica del intersticio pulmonar, donde se aprecia un infiltrado variable de células mononucleadas, edema, fibrosis y exudado alveolar. Suele ocurrir en los primeros 3-4 meses del TPH y produce una tasa de mortalidad superior al 60%.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por fiebre, tos no productiva, disnea e hipoxia, junto a un patrón radiológico intersticial bilateral en la radiografía de tórax. La auscultación pulmonar en los primeros momentos puede ser normal o mostrar solo algunos estertores crepitantes aislados. Funcionalmente, la capacidad de difusión gaseosa se altera precozmente.

El diagnóstico de neumonitis intersticial idiopática es clínico-radiológico y se debe recurrir a las técnicas complementarias invasivas necesarias para descartar una etiología infecciosa, particularmente la neumonitis por CMV. Es importante realizar un diagnóstico etiológico precoz, mediante lavado broncoalveolar y/o biopsia pulmonar.

Entre los factores de riesgo se encuentran el empleo de radioterapia en el acondicionamiento, el trasplante alogénico y la EICR aguda, lo que sugiere que el pulmón puede ser un órgano diana del ataque de los linfocitos del donante. El tratamiento se basa en las medidas de soporte generales para controlar la insuficiencia respiratoria, los esteroides y el etanercept, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La neumonitis intersticial suele darse en el alo-TPH y es poco frecuente en el autólogo. Sin embargo, en este último se ha descrito un cuadro clínico similar ocasionado por una hemorragia difusa alveolar.

Enfermedad del injerto contra el receptor aguda

Se trata de la complicación más característica del alo-TPH, aunque no es exclusiva de este (**tabla XII**), y es consecuencia del reconocimiento y la destrucción por parte de los linfocitos T del donante de antígenos extraños en el receptor. Afecta fundamentalmente a tres órganos diana: la piel, el tubo digestivo y el hígado. En estos órganos, especialmente en el tubo digestivo, el daño tisular producido por el régimen de acondicionamiento y por las bacterias que invaden la mucosa intestinal produce la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- α , interleucina [IL] 1, IL-6, IL-12), que activan las células dendríticas del receptor y atraen a neutrófilos, monocitos y eosinófilos, que incrementan el daño tisular. En este contexto, las células dendríticas activadas del receptor exponen los péptidos antígenicos capturados en la mucosa intestinal a los linfocitos T del donante, que los reconoce como extraños, y se inicia así su activación y proliferación. Los linfocitos T *helper* reaccionan frente a las moléculas HLA alogénicas liberando nuevas

Tabla XII. Situaciones en las que puede desarrollarse una enfermedad del injerto contra el receptor

- Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Transfusión de productos sanguíneos que contengan linfocitos viables en situaciones de inmunodeficiencia:
 - Inmunodeficiencias congénitas
 - Prematuros
 - Linfomas
 - Leucemias
 - Trasplante autólogo
 - Tumores sólidos
 - Sida
 - Tratamiento con fludarabina

citocinas (IL-2, interferón gamma [IFN- γ]) que estimulan aún más su expansión y activan otras células como los linfocitos T citotóxicos y NK, que son las células efectoras del daño tisular en la EICR aguda (**fig. 6**). Aunque existen mecanismos de control como las células reguladoras CD4+CD25+, estas se encuentran inhibidas y ello permite que las células T activadas entren en la circulación y emigren a la piel, el hígado y el tubo digestivo. La EICR aguda es una complicación grave y puede llegar a ser fatal en el 10-15% de los pacientes.

Manifestaciones clínicas

La EICR aguda afecta en torno al 50% de los pacientes sometidos a alo-TPH y se caracteriza por exantema cutáneo, alteración de la función hepática y diarrea. Además, provoca una profunda inmunosupresión y la reactivación de virus latentes, y afecta de forma adversa a otras complicaciones del TPH.

La EICR aguda suele aparecer entre la segunda y la décima semanas tras el trasplante, aunque puede ser más precoz. Su incidencia aumenta en proporción directa con la disparidad en el sistema HLA entre el donante y el receptor, así como con la edad, y también es mayor en los

pacientes que no reciben una adecuada profilaxis de la EICR aguda, en los CMV seropositivos y en los receptores varones cuyo donante es una mujer, en particular si esta se ha inmunizado previamente, ya sea por transfusiones o por embarazos.

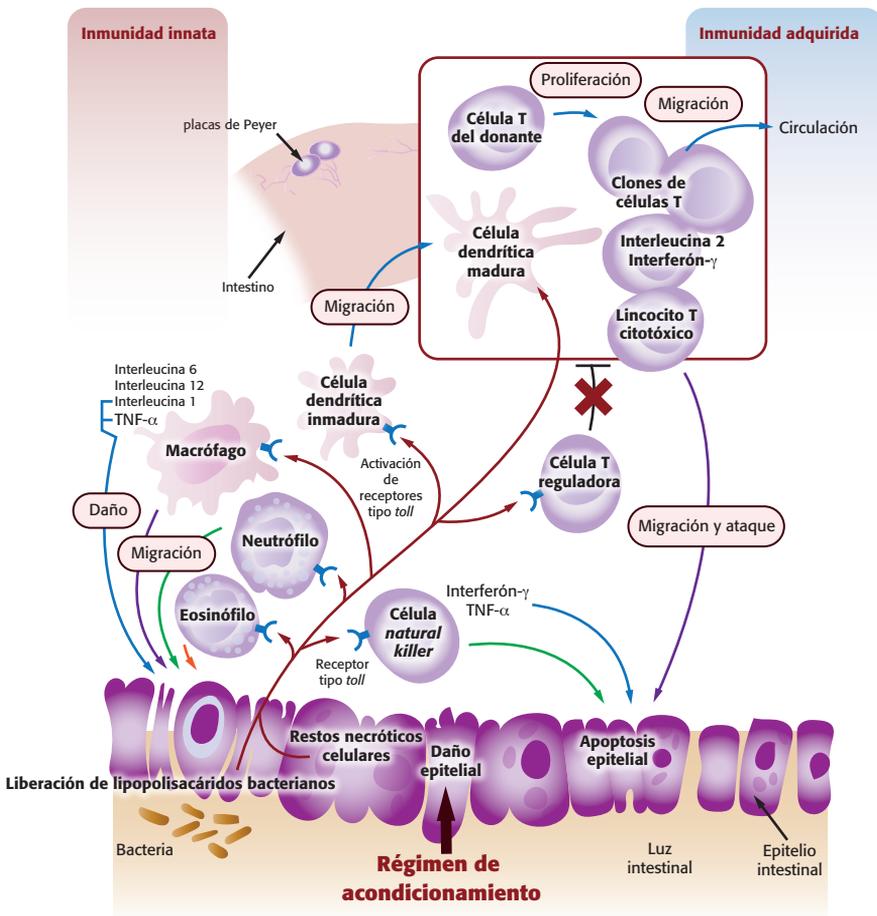
Cabe distinguir varios grados de EICR aguda, dependiendo de la afectación de los diferentes órganos y de su gravedad (**tabla XIII**):

- *Piel.* Las manifestaciones dérmicas son con frecuencia las primeras en aparecer, en forma de un exantema maculopapuloso y pruriginoso que afecta a las palmas de las manos, a las plantas de los pies, a la cara, a la zona retroauricular y a la parte superior del tronco, extendiéndose posteriormente a toda la superficie corporal (**fig. 7**). En los casos graves las lesiones confluyen y se forman ampollas, y puede producirse exfoliación y descamación (necrólisis epidérmica). Los cambios histológicos iniciales son la vacuolización y la necrosis de queratinocitos aislados (células apoptóticas) en la capa basal de la epidermis, con escasa infiltración linfocitaria. A medida que la enfermedad progresa, aumenta el

grado de citólisis, aparecen cuerpos eosinofílicos y finalmente se desprende la epidermis.

- **Hígado.** Es típica la aparición de ictericia, con una marcada elevación de la bilirrubina, menos intensa de la fosfatasa alcalina y una alteración leve de las transaminasas. Es un patrón de colestasis intrahepático característico. Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de hepatitis que, de hecho, pueden aparecer simultáneamente,

como la hepatitis viral (particularmente por CMV) o tóxica por fármacos; no obstante, es rara la insuficiencia hepática grave. En contraste con la hepatopatía de la EVOH, la afectación hepática de la EICR suele aparecer a partir de la tercera semana del trasplante y no cursa con aumento de peso. El cuadro histológico en el hígado se caracteriza por la necrosis de las células de los conductillos biliares y por infiltración linfocitaria.



► **Figura 6.** Fisiopatología de la enfermedad del injerto contra el receptor aguda. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Tabla XIII. Gradación clínica de la enfermedad del injerto contra el receptor aguda

Estadio	Piel (exantema)	Hígado (bilirrubina)	Intestino (diarrea, volumen)
1	Exantema maculopapular < 25% de la SC	2-3 mg/dl	> 500-1.000 ml/día
2	Afectación del 25-50% de la SC	> 3-6 mg/dl	1.000-1.500 ml/día
3	Generalizado	> 6-15 mg/dl	> 1.500 ml/día
4	Generalizado con vesículas y descamación	> 15 mg/dl	Dolor abdominal grave con o sin íleo
Grado I	Estadios 1-2	Estadio 0	Estadio 0
Grado II*	Estadios 1-3	Estadios 1	Estadios 1
Grado III	Estadios 2-3	Estadios 2-3	Estadios 2-3
Grado IV*	Estadios 2-4	Estadios 2-4	Estadios 2-4

*Un grado II o superior requiere afectación de más de un órgano; por ejemplo, piel más hígado y/o intestino. Un grado IV requiere un deterioro grave del estado general.

SC: superficie corporal.



► **Figura 7.** Exantema palmoplantar típico de la enfermedad del injerto contra el receptor aguda

- *Tubo digestivo.* La principal consecuencia de la EICR intestinal es una intensa diarrea exudativa que puede superar los 10 l/día. En los casos graves existe un acusado dolor abdominal tipo retortijón. Cuando se afecta el tubo digestivo superior, predominan la anorexia, las náuseas

y vómitos persistentes. La biopsia de la mucosa antral o rectal muestra necrosis aislada de las células de las vellosidades intestinales, con formación de microabscesos y una infiltración linfocitaria variable en la lámina propia. La afectación puede producirse en todas las zonas del

tubo digestivo y progresar hasta una descamación generalizada de la mucosa gastrointestinal con hemorragias incoercibles o íleo paralítico.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en el hallazgo de las manifestaciones clínicas, aunque es muy recomendable confirmarlo mediante la biopsia de algún órgano diana, generalmente la piel.

Habida cuenta de la elevada incidencia y morbimortalidad de la EICR aguda, es obligada la administración de profilaxis, que se realiza habitualmente con la combinación de metotrexato (cuatro dosis por vía intravenosa) y ciclosporina A o tacrolimus (diaria, durante 6-9 meses). También puede emplearse la depleción de linfocitos T, *in vitro* o *in vivo*, mediante la infusión de ATG o anticuerpos monoclonales. La depleción de linfocitos T es muy eficaz en la prevención de la EICR aguda, pero incrementa el riesgo de fallo de injerto, la tasa de recaídas y de infecciones, por lo que se suele reservar para los TPH con mayor disparidad HLA, como el trasplante de DNE o el haploidentico. Otras estrategias profilácticas se basan en el uso de sirolimus o ciclofosfamida postrasplante, entre otros.

El tratamiento de la EICR aguda también se basa en la administración de agentes inmunosupresores. Los fármacos de elección son los esteroides, que se emplean de forma tópica cuando hay afectación exclusiva y poco extensa de la piel, o intravenosos en dosis altas (metilprednisolona, 2 mg/kg/día durante al menos 14 días, con reducción paulatina) si la afectación de la piel es más extensa o hay más órganos implicados (EICR de grado II o superior). Además, se mantiene la profilaxis con ciclosporina. La respuesta es poco satisfactoria en más de la mitad de los pacientes, por lo que suele ser necesario el empleo de otros

inmunosupresores, como la fotoaféresis extracorpórea, los anticuerpos monoclonales (anti-CD3, anti-IL-2, anti-TNF), el micofenolato mofetilo, el ruxolitinib o la pentostatina, entre otros. Estos tratamientos incrementan la inmunosupresión y predisponen al paciente a infecciones fatales.

Complicaciones tardías del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Pueden verse en la **tabla X**. Algunas de estas complicaciones, como las alteraciones endocrinas y las cataratas, están ligadas al empleo de la ICT. En los niños, particularmente los menores de 5 años, pueden producirse trastornos del crecimiento y del aprendizaje, por lo que en ellos se aconsejan esquemas de acondicionamiento con quimioterapia sola. A continuación expondremos la complicación tardía más característica del alo-TPH, que es la EICR crónica.

Enfermedad del injerto contra el receptor crónica

La EICR crónica difiere de la forma aguda tanto en la distribución de sus órganos diana como en el curso y en la presentación clínica. Los mecanismos patogénicos implicados en ambos procesos son distintos, ya que en la EICR crónica subyace la pérdida de la tolerancia a lo propio, de ahí su similitud con los procesos autoinmunes. La incidencia de esta entidad es muy variable, pero globalmente afecta a más de la mitad de los pacientes sometidos a alo-TPH. Además, aumenta con la edad y es mayor en los TPH de SP y de DNE, así como en los pacientes que han padecido previamente una EICR aguda. Hasta hace poco tiempo, la EICR se clasificaba arbitrariamente como aguda o crónica siguiendo

Tabla XIV. Clasificación de la enfermedad del injerto contra el receptor en aguda o crónica

Categoría	Momento de aparición	Síntomas característicos de EICR aguda	Síntomas característicos de EICR crónica
EICR aguda • Clásica • Persistente, recurrente o tardía	< 100 días postrasplante > 100 días postrasplante	Sí Sí	No No
EICR crónica • Clásica • Mixta o compuesta	Sin límite temporal Sin límite temporal	No Sí	Sí Sí

EICR: enfermedad del injerto contra el receptor.

do un criterio temporal: EICR aguda si se presentaba antes de los 100 días del trasplante y EICR crónica si aparecía a partir del día 100. Actualmente la diferenciación se realiza según los signos y síntomas clínicos específicos de cada una, independientemente del día de inicio, e incluso se admite una forma de EICR crónica mixta que engloba los casos con características clínicas de aguda y crónica (**tabla XIV**).

Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas de la EICR crónica recuerda a las de una conectivopatía, pudiendo simular cualquier enfermedad autoinmune (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, cirrosis biliar primaria, bronquiolitis obliterante, miastenia grave, esclerodermia, etc.). La EICR crónica puede afectar a uno o varios órganos simultáneamente. Los más comúnmente afectados son:

- *Piel y mucosas.* El 85% de los pacientes presentan manifestaciones cutáneas, de las cuales son características las lesiones eritematosas en pápulas o en placas que recuerdan al liquen plano, el poiquiloder-

ma (atrofia y despigmentación), la morfea o las lesiones esclerodermiformes. Todas las mucosas pueden verse implicadas, siendo muy frecuentes las lesiones liquenoides en la mucosa oral, sequedad bucal, ocular y de la mucosa vaginal (síndrome seco por destrucción glandular) y menos habituales las lesiones esclerodermiformes de la mucosa esofágica. No es rara la afectación de las faneras en forma de alopecia parcheada y uñas quebradizas.

- *Hepatopatía crónica.* Hasta el 80% de los pacientes con EICR crónica desarrollan algún grado de lesión hepática, que tiene un carácter colestásico.
- *Afectación pulmonar.* Es frecuente la neumopatía obstructiva en forma de bronquiolitis obliterante, pero también pueden desarrollarse neumopatías restrictivas. La afectación pulmonar confiere un particular mal pronóstico.
- *Sistema musculoesquelético.* En forma de miositis, fascitis, artritis y rigidez articular.
- *Inmunodeficiencia humoral y celular.* El desarrollo de una EICR cróni-

ca se acompaña de un retraso en la recuperación inmunológica del paciente, lo que provoca un incremento de complicaciones infecciosas, fundamentalmente por neumococos y otros gérmenes encapsulados. También son frecuentes las reactivaciones de virus herpes zóster, CMV y de otros microorganismos oportunistas.

Diagnóstico, pronóstico y tratamiento

Las formas leves que implican a un solo órgano no precisan tratamiento o se resuelven con esteroides tópicos, pero cuando la afectación es más grave o de más de un órgano, se requiere tratamiento sistémico con prednisona asociada a ciclosporina u otros inmunosupresores como el tacrolimus o el mofetil micofenolato. La clasificación de la EICR crónica propuesta en el *National Institute of Health Consensus Development Project* establece tres grupos de pacientes en función del número de órganos afectados por la enfermedad y el grado de afectación de cada órgano. Si bien se recomienda tener una confirmación histológica, esta no es obligatoria si el paciente presenta al menos un criterio "diagnóstico" (**tabla XV**). A cada órgano se le asigna una puntuación de 0 a 3 según el grado de intensidad de la afectación (**tabla XVI**), de manera que la EICR crónica se divide en: 1) leve: afectación de uno o dos órganos (excepto el pulmón) con una puntuación máxima de 1; 2) moderada: tres o más órganos afectados con una puntuación máxima de 1 o siempre que un órgano tenga una puntuación de 2 (salvo el pulmón en el que es suficiente una puntuación de 1); 3) grave: cuando al menos un órgano alcanza una puntuación de 3 (o bien el pulmón alcanza una puntuación de 2).

Las formas leves no precisan tratamiento o se resuelven con esteroides

tópicos, las formas moderadas o graves requieren tratamiento sistémico con prednisona asociada a ciclosporina u otros inmunosupresores como el tacrolimus o el mofetil micofenolato.

Recaída de la enfermedad de base y segundas neoplasias

La recaída de la enfermedad de base es la causa principal del fracaso del TPH en los pacientes con hemopatías malignas. La frecuencia de las recidivas varía entre el 20% y el 80% según el diagnóstico y el estado de la enfermedad en el momento del trasplante. Como cabría esperar, este problema es más relevante en las fases avanzadas de la enfermedad.

La observación de que la práctica totalidad de las recaídas en los trasplantes alogénicos se producen en células del receptor induce a pensar que son el resultado de un nuevo crecimiento del tumor original del paciente y, por tanto, que este no habría sido totalmente erradicado. En el caso del trasplante autólogo, a la enfermedad no erradicada habría que añadir, como fuente de recaídas, la infusión de un injerto potencialmente contaminado con células malignas, si bien el porcentaje de recidivas debido solo a estas últimas sería escaso. En cualquier caso, puede llegarse a la conclusión de que los regímenes de acondicionamiento previos al trasplante deben ser mejorados. En este sentido, actualmente numerosos equipos investigan modificaciones de la combinación tradicional con ciclofosfamida e ICT. En general, los intentos de disminuir las recidivas incrementando la intensidad del acondicionamiento se han visto limitadas por la toxicidad extramedular irreversible, especialmente en los pulmones, en el hígado y en el corazón.

Otra alternativa de creciente interés es la inmunoterapia y otras estrategias

Tabla XV. Criterios diagnósticos de la enfermedad del injerto contra el receptor crónica

Criterios	Diagnóstico	Característico	Otros	Común con EICR aguda
Piel	Poiquilodermia, liquen plano, cambios escleróticos, morfea, liquen escleroso	Despigmentación	Alteraciones en sudación, ictiosis, queratosis <i>pilaris</i> , hipo/hiperpigmentación	Eritema, <i>rash</i> maculopapular, prurito
Uñas		Distrofia, estrías longitudinales, uñas quebradizas, onicólisis, <i>pterygium</i> ungueal, pérdida ungueal		
Cuero cabelludo		Alopecia cicatricial, lesiones descamativas, lesiones papuloescamosas	Fragilidad capilar, encanecimiento prematuro	
Boca	Lesiones liquenoides	Xerostomía, mucocele, atrofia mucosa, pseudomembranas, úlceras		Gingivitis, mucositis, eritema, dolor
Ojos		Sequedad, dolor, conjuntivitis cicatricial, queratoconjuntivitis seca (requiere test de Schirmer)	Fotofobia, hiperpigmentación periorbital, blefaritis	
Genitales		Erosión, fisuras, úlceras		
Femeninos	Liquen plano- <i>like</i> , liquen escleroso- <i>like</i> , cicatrices o estenosis vaginal, sinequias en clitoris/labios menores			
Masculinos	Fimosis o estenosis, cicatrices de uretra o meato			

Digestivo	Membrana esofágica, estenosis hasta 1/3 medio (documentados por endoscopia o contraste)		Insuficiencia pancreática exocrina	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, retraso de crecimiento (niños)
Hígado				Bilirrubina total, fosfatasa > 2 veces el límite superior VN, AST o ALT > 2 veces VN
Pulmonar	Bronquiolitis obliterante diagnosticada por biopsia	Bronquiolitis obliterante diagnosticada por espirometría y radiología		Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Muscular, fascia	Fascitis, rigidez o contracturas articulares secundarias a esclerosis	Miositis o polimiositis (requiere biopsia)	Edema, calambres, artralgia, artritis	
Hematológico e inmunológico			Trombocitopenia, eosinofilia, linfopenia, hipo/hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos	
Otros			Ascitis, derrame pleural o pericárdico, neuropatía, síndrome nefrótico, miastenia grave, alteraciones de conducción a nivel cardíaco, miocardiopatía	

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-aminotransferasa; EICR: enfermedad del injerto contra el receptor; VN: valor normal.

Tabla XVI. Puntuación asignada a cada órgano para evaluar la gravedad de la enfermedad del injerto contra el receptor crónica

	Puntuación: 0	Puntuación: 1	Puntuación: 2	Puntuación: 3
Estado general	Asintomático ECOG 0 Karnofsky 0	Sintomático, paciente ambulatorio, limitado únicamente con actividad intensa ECOG 1 Karnofsky 1	Sintomático, paciente ambulatorio, capaz de llevar a cabo medidas elementales de higiene personal ECOG 2 Karnofsky 2	Sintomático, capacidad limitada para llevar a cabo medidas de higiene personal ECOG 3 Karnofsky 3
Piel <i>Puntuación según SCA:</i>	Sin hallazgos en la exploración	< 18% SCA	19-50% SCA	> 50% SCA
<ul style="list-style-type: none"> • Rash maculopapuloso • Similares a liquen plano • Cambios escleróticos • Ictiosis o lesiones papuloescamosas • Queratosis <i>pilaris-like</i> • Hiperpigmentación • Hipopigmentación <i>Puntuación según tipo de afectación:</i> Otros signos de EICR: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema, eritrodermia • Poiquilodermia • Cambios escleróticos • Prurito • Afectación capilar • Afectación ungueal 	Sin signos de esclerosis	Lesiones superficiales escleróticas (la rigidez permite “pellizcar” la piel)	Cambios escleróticos profundos (no se puede “pellizcar” la piel) o alteración de la movilidad Ulceraciones o prurito intenso	
Boca Presencia de hallazgos compatibles con liquen plano: sí/no	Asintomático	Sintomatología leve con signos de enfermedad en mucosa pero que no limita la ingesta	Sintomatología moderada con signos de enfermedad en mucosa y limitación parcial de la ingesta oral	Sintomatología intensa con signos de enfermedad que limitan la ingesta

<p>Ojos Queratoconjuntivitis confirmada por un oftalmólogo: sí/no</p>	<p>Asintomático</p>	<p>Síntomas leves de ojo seco que no afectan la vida diaria (requiere gotas oculares lubricantes ≤ 3/día)</p>	<p>Síntomas moderados que afectan parcialmente la vida diaria (gotas > 3/día) sin afectación de agudeza visual</p>	<p>Síntomas intensos que afectan la vida diaria o incapacidad para trabajar debido a la sintomatología ocular o pérdida de visión causada por queratoconjuntivitis seca</p>
<p>Tubo digestivo</p>	<p>Asintomático</p>	<p>Disfagia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea sin pérdida significativa de peso ($\leq 5\%$)</p>	<p>Síntomas asociados a pérdida moderada de peso (5-15%) o diarrea moderada que no interfiere con la vida diaria</p>	<p>Síntomas asociados a pérdida de peso $> 15\%$, requiere aporte nutricional o dilatación esofágica o diarrea intensa que interfiere con la vida diaria</p>
<p>Hígado</p>	<p>Bilirrubina normal o ALT/FA < 3 VN</p>	<p>BT normal, ALT 3-5 VN o FA > 3 VN</p>	<p>BT elevada pero < 3 mg/dl o ALT > 5 VN</p>	<p>BT > 3 mg/dl</p>
<p>Pulmones Puntuación basada en síntomas</p>	<p>Asintomático FEV₁ $> 80\%$</p>	<p>Síntomas leves (disnea tras subir un piso de escaleras) FEV₁ 60-79%</p>	<p>Síntomas moderados (disnea tras caminar en llano) FEV₁ 40-59%</p>	<p>Síntomas graves (disnea de reposo) FEV₁ $< 39\%$</p>
<p>Articulaciones y músculos Rango de movilidad articular objetivado mediante fotografías para hombro, codo, muñeca y tobillo (de 1 a 7)</p>	<p>Asintomático</p>	<p>Tirantez en brazos o piernas, movilidad articular normal o levemente disminuida que no afecta la vida diaria</p>	<p>Tirantez en brazos o piernas o contracturas articulares, eritema debido a fascitis, movilidad articular afectada moderadamente que limita la vida diaria de manera leve o moderada</p>	<p>Contracturas con afectación elevada de la movilidad articular que afecta en gran manera la vida diaria (incapaz de atarse los zapatos, vestirse, etc.)</p>
<p>Tracto genitourinario</p>	<p>Asintomático</p>	<p>Sintomático con signos de afectación leve que no afectan el coito; mínimas molestias a la exploración ginecológica</p>	<p>Sintomático con signos moderados de afectación a la exploración con dispareunia leve o molestias a la exploración</p>	<p>Sintomático con signos importantes de afectación (estenosis, ulceración) con dispareunia intensa o imposibilidad de introducir un espéculo ginecológico</p>

ALT: alanina-transaminasa; BT: bilirrubina total; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; FA: fosfatasa alcalina; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; SCA: superficie corporal afectada; VN: valor normal.

para eliminar la enfermedad residual postrasplante. Ya se ha comentado la infusión de linfocitos T para explotar el efecto inmune antileucémico; también se investiga activamente la infusión de subpoblaciones linfocitarias inmunorreguladoras y el tratamiento con diferentes moléculas dirigidas a dianas específicas del tumor como mantenimiento postrasplante.

La incidencia de segundas neoplasias se incrementa tras el trasplante, y está influenciada por los tratamientos previos y el régimen de acondicionamiento. En el caso del alo-TPH, son más frecuentes los cánceres de piel, mucosa oral, tiroides, sistema nervioso central y hueso. En los TPH autólogos aumentan las leucemias agudas y las mielodisplasias secundarias. En este sentido, son importantes un seguimiento estrecho a largo plazo para detectar lesiones precozmente y la prohibición de hábitos tóxicos, como el tabaco y el consumo de alcohol.

RESULTADOS GLOBALES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Efecto injerto contra leucemia

Los estudios comparativos del alo-TPH con respecto al autólogo o al singénico demuestran una menor tasa de recidivas en los pacientes sometidos a trasplante alogénico y en los que presentan una EICR aguda y/o crónica. Por otro lado, sabemos que la recaída aumenta al deplecionar el inóculo de linfocitos T y, más recientemente, que la infusión de linfocitos T del donante en los pacientes que recaen después de un trasplante alogénico consigue obtener una nueva remisión de la enfermedad en algunos casos. Todos estos datos ilustran el denominado *efecto injerto contra leucemia* (EICT) o, en general,

efecto injerto contra tumor (EICT), que traduce la acción citotóxica de los linfocitos del donante contra las células neoplásicas del paciente (de manera similar a como lo hacen contra las células sanas de los órganos diana en la EICR). El efecto inmune antitumoral es un componente básico de la capacidad curativa del trasplante alogénico que no tienen ni el trasplante autólogo ni el singénico, y ha servido de fundamento para el desarrollo de los trasplantes alogénicos con AIR. El EICT puede ser inducido por antígenos menores de histocompatibilidad o por proteínas aberrantes presentes en las células leucémicas. De hecho, en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en recaída tras un trasplante alogénico se han conseguido remisiones citogenéticas con una ILD. También se han alcanzado respuestas a las ILD en pacientes con leucemia linfocítica crónica, linfoma, mieloma, leucemia aguda mieloide (LAM) y, en menor grado, leucemia aguda linfoide. El EICT es más eficaz en situaciones de enfermedad residual y en aquellas de crecimiento lento.

Resultados por patologías

En la **tabla XVII** se expone un resumen de los resultados del TPH en las indicaciones más frecuentes. La eficacia del trasplante está significativamente influenciada por una serie de factores, entre los que cabe destacar:

- *La edad y el estado general del paciente:* se obtienen mejores resultados cuanto más joven sea el paciente y mejor su estado general.
- *La enfermedad de base y su estado evolutivo en el momento del trasplante:* se logran mejores resultados en enfermedades quimiosensibles y poco evolucionadas, y la tasa de

Tabla XVII. Resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos en las indicaciones más frecuentes

Enfermedad y fase	Tipo de TPH	Supervivencia libre de enfermedad (% a 5 años)
Aplasia medular grave	Alogénico	60-90
Talasemia mayor		
• Complicada	Alogénico	60-75
• No complicada	Alogénico	85-95
Leucemia mieloide crónica		
• Fase crónica	Alogénico	50-80
• Fase acelerada	Alogénico	20-40
• Crisis blástica	Alogénico	5-15
Leucemia mieloblástica aguda		
• En primera RC	Alogénico	45-70
	Autólogo	35-60
• Más avanzada	Alogénico	20-40
• Síndrome mielodisplásico	Alogénico	20-60
Leucemia linfoblástica aguda		
• En primera o segunda RC	Alogénico	30-60
	Autólogo	10-20
• Más avanzada	Alogénico	10-20
Mieloma múltiple	Alogénico	20-40
	Autólogo	10-30
Linfomas invasivos	Alogénico	40-50
	Autólogo	30-45
Linfomas de bajo grado	Autólogo	20-40

RC: remisión completa; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

recaídas postrasplante es menor en los pacientes que en el momento del trasplante se encuentran en remisión completa con respecto a los que están en respuesta parcial o en progresión.

- En el trasplante alogénico, *la disparidad HLA, el sexo del donante y el estado serológico frente a CMV*: se obtienen peores resultados cuanto mayor sea la disparidad HLA, si el donante es mujer y el receptor va-

rón, y si el paciente es CMV seropositivo con donante CMV seronegativo.

Es conocido que el trasplante alogénico tiene más poder antineoplásico que la quimioterapia sola y que la quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante autólogo, debido al EICT, pero también tiene una mayor mortalidad relacionada con el procedimiento. Los factores que influyen en la mortalidad relacionada con el

procedimiento han sido recogidos por el grupo europeo de trasplante (EBMT) en un sistema de puntuación pronóstica que se expone en la tabla IX del capítulo 12.

Enfermedades no neoplásicas

Aplasia medular

La supervivencia global de los pacientes con aplasia medular sometidos a alo-TPH se sitúa alrededor del 80%. Los factores que más influyen en el resultado del trasplante son la edad del paciente y las transfusiones previas al TPH que lo sensibilizan y provocan un mayor riesgo de rechazo del injerto, lo que aumenta la mortalidad del TPH. Teniendo en cuenta que el tratamiento con agentes inmunomoduladores (ATG, ciclosporina A, esteroides) logra una supervivencia del 60%, en la actualidad la más clara indicación del TPH es en los pacientes jóvenes (menores de 40 años) con aplasia medular grave, particularmente si la cifra de granulocitos es inferior a $0,2 \times 10^9/l$, que disponen de hermano HLA idéntico. Por el contrario, en aquellos de mayor edad o con aplasias menos graves, suele indicarse primero el tratamiento inmunomodulador (véase capítulo 9).

El trasplante alogénico es efectivo en todas las formas de aplasia medular, incluida la hemoglobinuria paroxística nocturna. En la aplasia medular congénita o anemia de Fanconi, el alo-TPH es el tratamiento de elección si existe un hermano HLA compatible, teniendo en cuenta que el acondicionamiento debe ser menos intensivo por la especial citotoxicidad de la quimioterapia en estos pacientes (tabla V).

Talasemia y drepanocitosis

El alo-TPH es el único tratamiento curativo en estas dos enfermedades, y

debe considerarse en todos los pacientes jóvenes, con afectación homocigota, que posean un hermano sano HLA idéntico. Con objeto de evitar los problemas a largo plazo de la radioterapia en esta población de pacientes, predominantemente infantil, se suele emplear la asociación busulfán-ciclofosfamida en el acondicionamiento.

El porcentaje de curaciones en la talasemia homocigota oscila entre el 70% y el 90%, dependiendo de si el paciente ha sufrido o no complicaciones relacionadas con la enfermedad o con las transfusiones de repetición previas al trasplante (hemosiderosis). En este sentido, se han identificado como factores pronósticos adversos la presencia de hepatomegalia y de fibrosis portal. Aunque la experiencia del alo-TPH en los pacientes con drepanocitosis es menos amplia que en la talasemia, se recomienda su indicación en los jóvenes menores de 17 años afectados de enfermedad drepanocítica SC homocigota y que hayan padecido crisis vasooclusivas recurrentes (episodios de dolor, problemas pulmonares, osteonecrosis o déficits neurológicos transitorios).

Inmunodeficiencia y otras enfermedades genéticas

El primer alo-TPH con éxito fue realizado por Good en 1968 en un niño con una inmunodeficiencia letal. Desde entonces este procedimiento se ha empleado con gran eficacia en una amplia variedad de inmunodeficiencias graves y otras enfermedades congénitas. Al reemplazar una célula *stem* defectuosa por otra normal, el trasplante alogénico parece la opción terapéutica más lógica en enfermedades genéticas que afecten al sistema hematopoyético o inmune, aunque debe realizarse precozmente, antes de que se produzcan lesiones irreversi-

bles en órganos extramedulares. Una alternativa de gran futuro para este tipo de trastornos es la terapia génica.

Enfermedades neoplásicas

Leucemia mieloide crónica

El alo-TPH es capaz de erradicar el clon Filadelfia positivo y por tanto de curar la LMC. Hasta hace pocos años era el tratamiento de elección en los pacientes con esta enfermedad que disponían de donante compatible. Sin embargo, los excelentes resultados obtenidos con los inhibidores de tirosinasa como el imatinib han postergado el TPH a una segunda línea, quedando reservado para aquellos pacientes que no responden a estos fármacos (véase capítulo 12). Los resultados del alo-TPH se muestran en la **tabla XVII**. Como puede verse, mientras que la supervivencia a largo plazo (> 5 años) es del 15-30% en las fases avanzadas de la enfermedad, se sitúa en torno al 60% si el trasplante se realiza en la fase crónica. Esto es consecuencia, en gran medida, de las recaídas, que tienen una relación directa con el estadio de la enfermedad.

Leucemia aguda mieloblástica

El alo-TPH constituye el tratamiento de elección en pacientes con LMA en segunda o sucesivas remisiones, es decir, en pacientes que han recaído tras una primera línea de tratamiento. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de estos pacientes se sitúa en torno al 35%, mientras que las recaídas suponen el 30-50%. Si no se dispone de hermano HLA idéntico, se puede recurrir a donantes alternativos, incluyendo donantes no familiares con alguna disparidad HLA, donantes haplo idénticos o trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical.

En primera remisión completa varios estudios prospectivos, incluyendo metaanálisis, indican que el trasplante debe emplearse como tratamiento de intensificación dentro de la primera línea de tratamiento, es decir, en pacientes en primera remisión completa o en pacientes con LMA de riesgo intermedio o de alto riesgo, mientras que los pacientes con LMA de bajo riesgo serían candidatos a trasplante autólogo o quimioterapia como tratamiento de intensificación. Esto se debe a que en este último grupo el riesgo de recaída es menor, situándose la supervivencia libre de enfermedad en torno al 65% sin trasplante alogénico, mientras que en el caso de los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo estas cifras serían del 35% y 15% a 4 años sin trasplante alogénico, que se incrementan al 50-60% con trasplante. Dado que el riesgo de recaída es muy elevado en los pacientes con LMA de alto riesgo, en caso de no disponer de donante familiar HLA idéntico se puede proceder al alo-TPH empleando algún donante alternativo, mientras que en el caso de los pacientes de riesgo intermedio, cuyo riesgo de recaída se situaría entre los de bajo y alto riesgo, la opción preferida sería el donante familiar HLA idéntico, procediendo a trasplante autólogo en caso de no disponer del mismo, de manera que se reserva el trasplante con donantes alternativos en estos pacientes solo si se produce la recaída tras una primera línea de tratamiento.

En definitiva, la indicación de alo-TPH viene determinada por el riesgo de recaída tras el tratamiento quimioterápico o el trasplante autólogo. La otra variable a tener en cuenta es el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante, que puede calcularse mediante índices pronósticos como el del EBMT o el Sorror, y viene determinado por la presencia o no de antecedente de enfermedad hepática, pulmonar, renal, cardíaca, cerebrovascu-

lar, obesidad o diabetes, ente otras (**tabla VI**). De este modo, en un paciente con LMA de muy alto riesgo en el que la probabilidad de recaída puede llegar al 90%, el trasplante estaría indicado incluso en pacientes con alto riesgo de mortalidad, mientras que en pacientes con bajo riesgo de recaída el alo-TPH únicamente estaría indicado si el riesgo predecible de mortalidad es bajo.

Leucemia aguda linfoblástica

Los resultados del TPH alogénico en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) son similares a los obtenidos en la LAM y guardan una estrecha relación con la fase de la enfermedad en la que se realiza el trasplante. Así, en los pacientes con LAL avanzada resistente a la quimioterapia, el trasplante permite obtener alrededor de 15% de largas supervivencias, siendo la recaída (superior al 60%) el mayor problema. Esta desciende notablemente (45%) y la supervivencia se eleva a cerca del 40% cuando el trasplante se realiza en segunda remisión completa, mientras que en primera remisión la supervivencia se sitúa en torno al 50%, y las recaídas, en torno al 30%. Estos resultados globales se ven muy influenciados por la edad, y en general son significativamente mejores en los niños.

Con los recientes esquemas de poli-quimioterapia es posible la curación en la mayoría (> 80%) de los niños con riesgo estándar y en más de la mitad de aquellos que tienen algunos factores de riesgo adverso. También los adultos, aunque en menor grado (aproximadamente el 40% de largas supervivencias), se benefician de la quimioterapia intensiva.

Teniendo en cuenta los resultados comparativos entre el trasplante y la quimioterapia en la LAL, actualmente cabe indicar el alo-TPH en las siguientes situaciones:

- Adultos en segunda remisión completa o posteriores estadios de la enfermedad.
- Adultos en primera remisión completa con factores de riesgo desfavorables, como cifra de leucocitos elevada, alteraciones cromosómicas de mal pronóstico como la t(9;22) o la t(11;14), o pacientes que tardan en responder a la quimioterapia de inducción (enfermedad residual alta medida por citometría de flujo).
- Niños en primera remisión completa con factores de riesgo muy elevados: t(9;22), hipodiploidía, t(4;11), reordenamientos del gen *MLL*, niños menores de 1 año o con resistencia al tratamiento de inducción (enfermedad residual positiva por técnicas citométricas o moleculares).
- Niños en los que la primera remisión tiene una duración inferior a 6 meses.
- Niños en tercera remisión o enfermedad más avanzada.

En la LAL, la incorporación de la ICT en el acondicionamiento disminuye la tasa de recaídas, aunque debe evitarse en pacientes menores de 5 años por sus efectos adversos sobre el crecimiento y la función endocrina y cognitiva.

El trasplante autólogo consigue unos resultados similares a la quimioterapia intensiva. Teniendo en cuenta esta circunstancia y que es raro no encontrar un donante apropiado, el TPH autólogo ha caído en desuso en esta enfermedad.

Síndromes mielodisplásicos

El alo-TPH se considera el tratamiento de elección en los pacientes jóvenes (< 65 años) con síndrome mielodisplásico de alto riesgo y que tengan un hermano HLA idéntico. Actualmente es la única opción terapéutica capaz de proporcionar

la curación hasta en el 30-50% de los enfermos. Se suele proceder al TPH directamente, esto es, sin quimioterapia previa, en estadios precoces de la enfermedad; si el paciente está en estadios más avanzados, debe intentar reducirse la carga tumoral con quimioterapia o agentes demetilantes antes de proceder al trasplante. Debido al pronóstico fatal a corto plazo de los pacientes con un alto porcentaje de blastos en la MO o anomalías citogenéticas complejas, el trasplante está particularmente indicado en estos casos.

Mieloma múltiple

Dado que la quimioterapia convencional no cura la enfermedad, el trasplante alogénico y el autólogo son opciones justificables. El 45% de los pacientes sometidos a alo-TPH alcanzan remisión completa y cerca del 30% están curados, pero la mortalidad relacionada con el procedimiento es muy alta (40%). Por este motivo, esta opción se reserva únicamente para pacientes de alto riesgo y/o en fases más avanzadas de la enfermedad, no constituyendo una opción terapéutica dentro de la primera línea de tratamiento de manera habitual. En concreto, los pacientes con alteraciones en *p53* podrían considerarse candidatos a trasplante en primera línea; aquellos con otras alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como la *t(4,11)* con *delRb* y un ISS avanzado podrían considerarse candidatos a trasplante alogénico en segunda línea de tratamiento.

En contraste, el trasplante autólogo forma parte de la primera línea de tratamiento, junto con los nuevos fármacos descritos en el capítulo 19 (IMiDs, inhibidores de proteosomas), en los pacientes con mieloma menores de 65 años. Con esta estrategia combinada se alcanza una tasa de remisiones completas tras el trasplante autólogo de alrededor del

50%, y un porcentaje de estos pacientes que alcanza remisión completa estricta se mantienen libres de enfermedad más allá de los 10 años, por lo que podrían considerarse potencialmente curados.

Leucemia linfocítica crónica

El alo-TPH está indicado en los pacientes jóvenes con donante compatible que no responden o recaen precozmente tras primera línea de tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Los pacientes con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como alteraciones de *p53* deben considerarse también candidatos a trasplante alogénico. La disponibilidad de nuevos fármacos, como los inhibidores de la tirosinquinasa de Bruton (véase capítulo 16), hace más compleja la indicación de trasplante alogénico en estos pacientes, ya que se ha mostrado eficaz también en aquellos con perfil citogenético de alto riesgo, por lo que podría sustituir al trasplante alogénico en algunos pacientes, mientras que en otros (más jóvenes o con mejor estado general) estos fármacos podrían utilizarse como terapia puente antes del trasplante para disminuir la carga tumoral previa al mismo, optimizando sus resultados a largo plazo.

Linfoma no Hodgkin

Los tres tipos de trasplante (alogénico, singénico y autólogo) pueden ser curativos en los linfomas no Hodgkin (LNH) de grado intermedio y alto de malignidad. La estrategia global de tratamiento y el papel del TPH se ha expuesto previamente (véase capítulo 18). Como principio general para orientar la indicación del trasplante en los linfomas, cabe afirmar que los resultados del mismo estarán en relación directa con la sensibilidad del tumor a la quimioterapia convencional. También se admite que los resultados del alo-TPH

son similares a los del autólogo, ya que el efecto beneficioso del EICT del trasplante alogénico se equilibra con su mayor toxicidad. Por ello, este es considerado una opción experimental y se reserva para los pacientes que recaen tras un trasplante autólogo y empleando AIR.

El trasplante autólogo es la terapia de elección en los pacientes con LNH de cualquier grado de malignidad que recaen y son sensibles a la quimioterapia de rescate. En un estudio aleatorizado, realizado en pacientes con LNH de grado intermedio-alto de malignidad, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 46% en los pacientes sometidos a trasplante autólogo, frente al 12% de los que continuaron con quimioterapia. Por el contrario, cuando la enfermedad es resistente a la quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad es de alrededor del 10%, las recaídas, del 60%, y las muertes tóxicas, del 30%. Algunos expertos aconsejan el autotrasplante como consolidación de la primera remisión en pacientes con factores de mal pronóstico (*International Prognostic Index* alto), pero los estudios aleatorizados realizados han proporcionado resultados contradictorios. El papel del trasplante autólogo en primera línea está más claro en el linfoma del manto. También se utiliza el trasplante autólogo con acondicionamientos que incorporan anticuerpos monoclonales marcados con isótopos radioactivos como el itrio 90 o el itrio 131. Aunque se obtienen supervivencias libres de enfermedad del 40-60% con 3 años de seguimiento, pueden existir recaídas tardías.

Linfoma de Hodgkin

Casi tres cuartas partes de los pacientes con linfoma de Hodgkin se curan con los actuales esquemas de quimioterapia. El trasplante autólogo se recomienda en los pacientes que recaen cuando han sido

tratados inicialmente con quimioterapia, sobre todo si la recaída se produce durante el primer año y es quimiosensible. El trasplante alogénico está indicado en los casos refractarios al tratamiento inicial o en recaídas precoces tras un trasplante autólogo. Los resultados son mejores si el trasplante se realiza precozmente tras la recaída, cuando la enfermedad aún es sensible a la quimioterapia y tiene poco volumen (supervivencias del 50-70%), que más adelante, cuando la enfermedad se ha hecho resistente y existe gran masa tumoral (supervivencia del 10%). También en esta enfermedad se ha empleado el trasplante en tándem, autólogo seguido de trasplante alogénico, con AIR como rescate experimental en los pacientes primariamente resistentes o en recaída poco sensibles a quimioterapia. Los nuevos anticuerpos monoclonales como el brentuximab están mejorando las respuestas tras la recaída y sirven de puente al trasplante, o incluso se emplean como parte del acondicionamiento o en el mantenimiento (*véase capítulo 17*).

Tumores sólidos y enfermedades autoinmunes

Diversos tumores sólidos, como el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing, los tumores germinales, los del sistema nervioso central o los sarcomas de partes blandas, muestran una elevada quimiosensibilidad, pero la administración de dosis erradicativas se ve limitada por su toxicidad hematológica. El TPH autólogo se utiliza como una terapia de rescate que permite la administración de altas dosis de quimioterapia con intención curativa sobre la neoplasia sólida.

En el caso de las enfermedades autoinmunes, las dosis altas de quimioterapia permiten eliminar el clon inmunopatológico y una recapitulación de los progenitores inmunes infundidos.

Los resultados obtenidos en ambos grupos de enfermedades son esperanzadores, pero estas aproximaciones son experimentales y los pacientes deben ser tratados en el contexto de ensayos clínicos.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Si no se puede encontrar un donante sano apropiado, la MO o los progenitores hematopoyéticos de SP del propio paciente pueden recolectarse cuando este se encuentre en remisión completa, almacenarse y reinfundirse tras la administración de quimioterapia en altas dosis. Los detalles técnicos se han visto en apartados previos. El trasplante autólogo de CPH (auto-TPH) es actualmente la técnica más frecuentemente utilizada en el tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas (linfoma, mieloma). A diferencia del alo-TPH, el auto-TPH tiene las ventajas de no precisar la búsqueda de un donante, de que se puede realizar con seguridad en pacientes de mayor edad y de que su mortalidad es menor, al no existir problemas inmunológicos, fundamentalmente la EICR. Su mayor desventaja es la alta tasa de recaídas, relacionada en parte con la ausencia del efecto inmunológico del injerto contra el tumor y con la potencial contaminación tumoral del injerto. Ya se han revisado las técnicas de depuración *in vitro* disponibles para intentar solventar este último problema.

El trasplante autólogo puede plantearse en aquellas neoplasias sensibles a quimioterapia que presentan una curva dosis-respuesta elevada (a más dosis,

más respuesta) y cuya toxicidad limitante para el empleo de altas dosis de quimioterapia sea la insuficiencia medular. Los agentes alquilantes parecen los fármacos óptimos para el régimen de acondicionamiento en el autotrasplante, ya que cumplen los requisitos previos, son inespecíficos de ciclo y no tienen resistencia cruzada entre ellos (puede usarse en combinación) ni con la radioterapia. El trasplante autólogo permite triplicar o cuadruplicar las dosis de estos fármacos.

Como es obvio, el trasplante autólogo no se puede utilizar en la aplasia medular y sus indicaciones se limitan a las enfermedades neoplásicas (**tabla V**). Aunque todavía se halla en periodo de experimentación, la corrección de genes alterados mediante inserción de genes funcionales en las células *stem* (por ejemplo, el gen de la adenina desaminasa) y su infusión por autotrasplante es una opción de futuro en las enfermedades genéticas (terapia génica). El autotrasplante también se ha propuesto como tratamiento de las enfermedades autoinmunes graves, como medio de incrementar la terapia inmunosupresora y por su posible efecto inmunomodulador.

La morbimortalidad del procedimiento es escasa y está en relación directa con la duración de las citopenias, que oscila entre 2 y 4 semanas. El empleo de CPH de SP y/o de factores de crecimiento postrasplante (G-CSF) induce una recuperación hematológica rápida y completa a las 2 semanas del trasplante. En el mieloma y en la LAM la recuperación puede ser más tardía. Los resultados del autotrasplante se han ido exponiendo en los apartados previos.

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

M. L. Lozano Almela, J. J. Cerezo Manchado

Introducción. Hemostasia primaria: principales actores. Fisiología de la hemostasia primaria. Hemostasia secundaria o coagulación. Mecanismos de control y finalización del proceso de la coagulación. Eliminación del coágulo y fibrinólisis

INTRODUCCIÓN

La hemostasia puede ser definida como un conjunto de procesos biológicos cuya finalidad es mantener la fluidez sanguínea y la integridad del sistema vascular, para evitar y detener la pérdida de sangre tras una lesión. Tras cumplir su objetivo, también se debe asegurar que el tapón hemostático sea eliminado para restablecer el flujo sanguíneo. Un balance adecuado de este sistema limitará tanto el sangrado como la formación de trombos patológicos. La primera barrera para detener la hemorragia depende de la formación del tapón o trombo plaquetario, en el que intervienen las plaquetas y el endotelio vascular. Simultáneamente, proteínas del plasma inician la activación de la coagulación para la generación de fibrina y formación de un trombo estable (**fig. 1**). Por otra parte, y de manera coordinada, se activan mecanismos anticoagulantes que previenen la oclusión del árbol vascular por la propagación del coágulo, y finalmente, el sistema de la fibrinólisis se encarga de disolver el coágulo una vez que la lesión ha sido reparada. La hemorragia

o el sangrado excesivo pueden deberse a enfermedades tanto congénitas como adquiridas de los vasos, de las plaquetas o de los factores procoagulantes. Además, si los anticoagulantes fisiológicos están disminuidos o se altera la fibrinólisis, se puede desarrollar un trombo patológico.

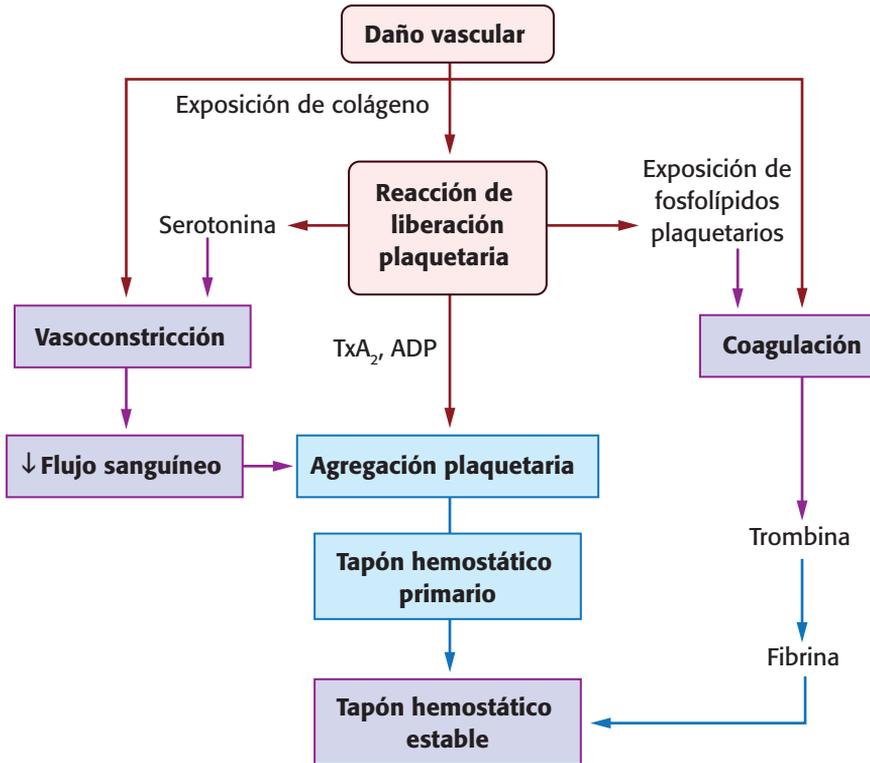
La hemostasia tiene dos componentes principales: la hemostasia primaria y la secundaria. La primaria depende de las plaquetas y de los vasos, mientras que la secundaria depende de las proteínas de la coagulación.

HEMOSTASIA PRIMARIA: PRINCIPALES ACTORES

La hemostasia primaria es el resultado de complejas interacciones entre proteínas adhesivas de la pared vascular y plaquetas que tienen como resultado la generación de un trombo blanco rico en plaquetas.

Los vasos y el endotelio

Fisiológicamente, las paredes de los vasos se encuentran en contacto con la



► **Figura 1.** Esquema general de la hemostasia.
ADP: difosfato de adenosina; TxA₂: tromboxano A₂.

sangre a través de una monocapa continua de células endoteliales que tiene propiedades antitrombóticas para mantener el flujo sanguíneo. Así, la superficie luminal del endotelio sintetiza, acumula y secreta inhibidores de la activación plaquetaria, inhibidores de la coagulación y activadores de la fibrinólisis (fig. 2). Sin embargo, cuando el endotelio sufre agresiones externas, las propiedades antitrombóticas se transforman en pro-trombóticas. Este cambio funcional se caracteriza por la secreción de factores activadores de las plaquetas, exposición de fosfolípidos aniónicos en la superficie externa de la membrana que sirve de superficie para la extensión del proceso de coagulación y liberación de inhibidores de la fibrinólisis. Además, tras una lesión,

la superficie subendotelial expuesta contiene componentes altamente trombogénicos, como el colágeno, el factor de Von Willebrand (FvW) y otras moléculas implicadas en la adhesión plaquetaria.

La primera respuesta al daño de los vasos es la vasoconstricción de la luz de las arteriolas, para minimizar la pérdida de sangre por el lugar de la lesión. La vasoconstricción es debida a la secreción de serotonina y tromboxano A₂ (TXA₂) por parte de las plaquetas y del endotelio, que interaccionan con receptores en la superficie de las células de la pared vascular.

Plaquetas

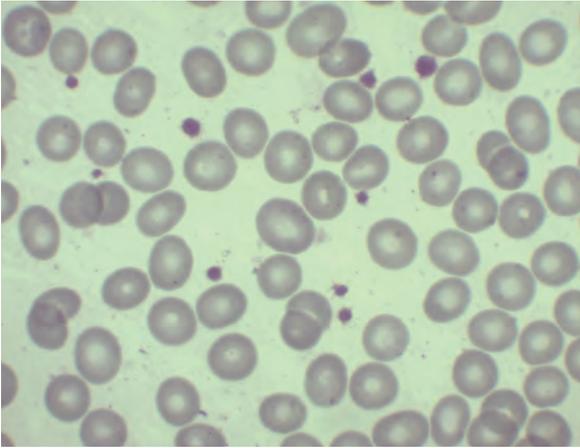
Las plaquetas o trombocitos son pequeñas células discoides (0,5-3 μm)

Células endoteliales	Factores	Función hemostática
	Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)	Inhibición de coagulación
	Prostaciclina (PGI ₂)	Vasodilatación; inhibición de agregación plaquetaria
	Activador tisular del plasminógeno (tPA)	Profibrinolítico
	Trombomodulina, REPC	Sistema de proteína C
	Proteoglicanos Heparán sulfato	Unión de antitrombina
	FvW	Adhesión plaqueta-colágeno
	Citocinas	
	Factor tisular	Procoagulante
	ELAM, ICAM	Adhesión leucocitaria

► **Figura 2.** Principales elementos derivados del endotelio que participan en la hemostasia. ELAM: molécula de adhesión leucocito-plaqueta; FvW: factor de Von Willebrand; ICAM: molécula de adhesión intercelular; REPC: receptor endotelial de proteína C.

anucleadas procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos (80-150 μm). Estos no sufren una división celular completa, sino que experimentan un proceso denominado *endomitosis* o *endorreduplicación*, creando una célula con un núcleo multilobulado. Cada megacariocito produce unas 2.000 plaquetas tras un pro-

ceso de maduración medular que dura entre 4-5 días (véase capítulo 1). En situaciones basales, la trombopoyesis compensa la destrucción plaquetaria normal que tiene lugar en los macrófagos del hígado y del bazo. Puesto que la vida media de las plaquetas es de unos 10 días, un adulto medio debe sintetizar aproximadamente 1×10^{11}



► **Figura 3.** Frotis de sangre periférica en el que se aprecian hematíes y nueve plaquetas.

plaquetas al día, un nivel de producción que puede aumentar más de 10-20 veces bajo condiciones que incrementen la demanda. La megacariopoyesis y la trombopoyesis están reguladas por la trombopoyetina (TPO), una glicoproteína producida primariamente en el hígado y en los riñones. Los niveles circulantes de TPO están inversamente relacionados con la masa plaquetaria, puesto que las plaquetas contienen un receptor que liga a la TPO con gran avidéz y retira esta proteína de la circulación. Así, niveles elevados de plaquetas se unirán a la TPO circulante, inhibiendo así la síntesis de nuevas plaquetas al impedir la acción de la TPO sobre su célula diana (megacariocito).

Una vez liberadas desde la médula ósea, las plaquetas pasan a la sangre y sus niveles normales son de $150-400 \times 10^9/l$. No existe una reserva medular de plaquetas, y normalmente el 80% de las mismas se encuentran circulando y el 20% en la pulpa roja del bazo (**fig. 3**). La función principal de las plaquetas es activarse cuando pasan por un endotelio dañado para formar agregados. Rápidamente exhiben receptores de membrana y pseudópodos, se adhieren a elementos del subendotelio y forman el tapón hemostático. Las

plaquetas pueden considerarse como un gran almacén de moléculas bioactivas que se depositan en sus diferentes gránulos: gránulos alfa, gránulos densos y lisosomas (**tabla 1**). Estas moléculas estimulan la coagulación, incrementan el tono vascular y la permeabilidad, y facilitan la reparación endotelial y de la herida. Además, las plaquetas desempeñan un papel importante en la defensa antimicrobiana y regulan las reacciones inflamatorias.

La plaqueta está formada por una membrana, por las estructuras del citoesqueleto y por gránulos. La membrana es un complejo sistema que se invagina hacia el interior formando una intrincada red de canalículos, para aumentar el área de su superficie. La membrana celular posee una parte externa rica en carbohidratos (glucocálix) y una bicapa de fosfolípidos (**fig. 4**). En la capa externa se distinguen varios tipos de glicoproteínas que sirven de receptores a los factores de coagulación, entre las que cabe destacar:

- Glicoproteína (GP) Ib/IX/V (receptor para el FvW).
- GP Ia/IIa (receptor para el colágeno).
- GP IIb/IIIa (receptor para el fibrinógeno).

Tabla I. Contenido de los diferentes gránulos plaquetarios

Gránulos densos

- Difosfato de adenosina (ADP)
- Trifosfato de adenosina (ATP)
- Serotonina
- Calcio
- Fosfato

Lisosomas

- Enzimas hidrolíticas

Gránulos alfa

- Proteínas adhesivas del plasma: fibrinógeno, factor de Von Willebrand, fibronectina, vitronectina
- Péptidos: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor 4 plaquetario, trombospondina
- Factores de la coagulación: factores V y XI, proteína S, cininógeno de alto peso molecular (HMWK), fibrinógeno

En la porción fosfolipídica se encuentra la fosfatidilserina, de gran actividad procoagulante, que solo actúa al quedar al descubierto tras la activación plaquetaria. Las estructuras del citoesqueleto son esenciales para el cambio de forma tras la activación. Los gránulos contienen componentes activos que son secretados tras la activación plaquetaria, y tienen un papel esencial en la activación de la hemostasia y en el proceso de reparación vascular. Entre las sustancias liberadas destacan el difosfato de adenosina (ADP), el trifosfato de adenosina (ATP) y la serotonina de los gránulos densos; y la beta-tromboglobulina, el FvW y los factores de crecimiento de los gránulos alfa (**tabla I**).

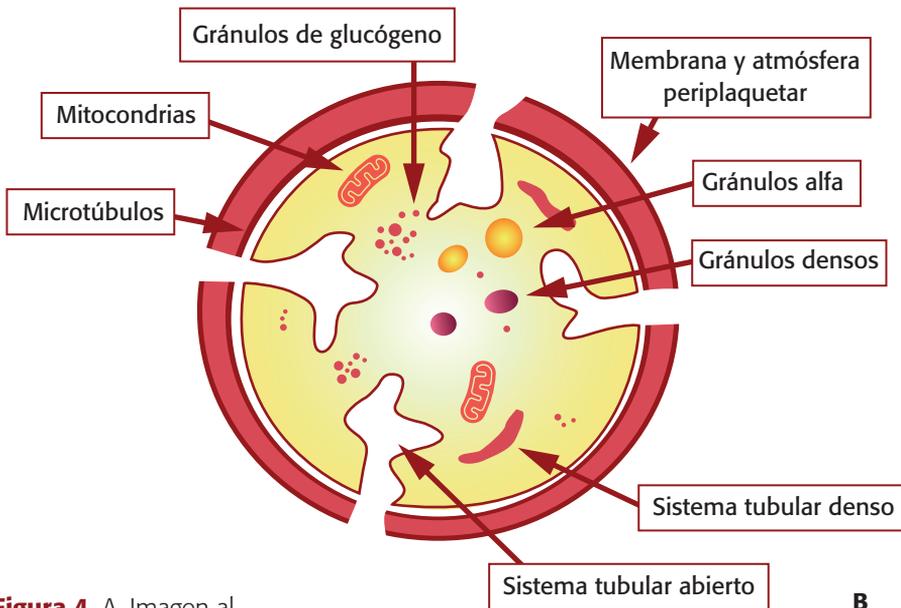
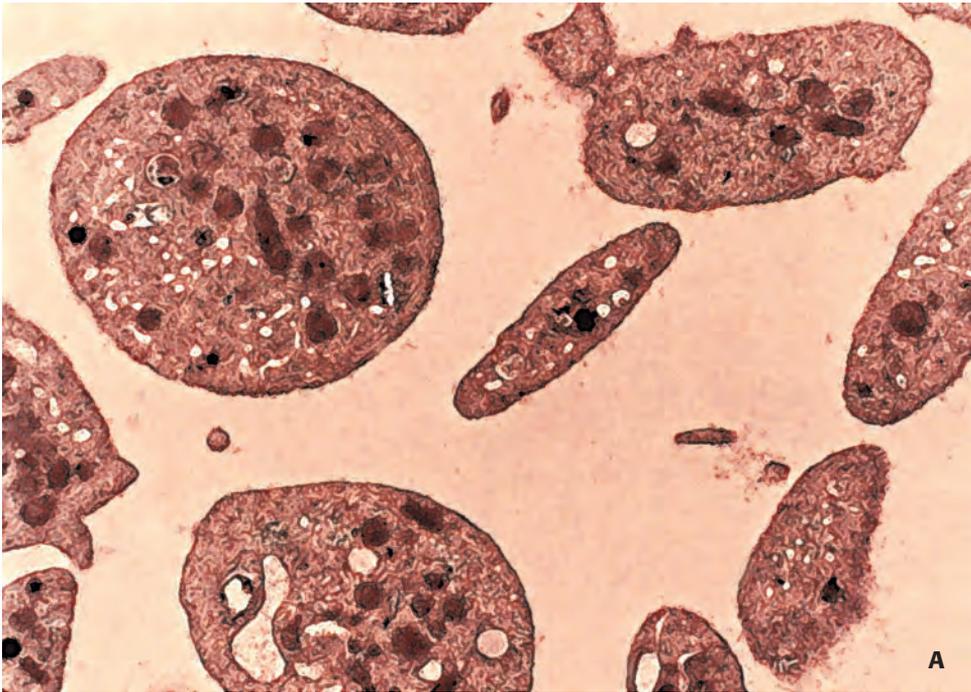
FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA (fig. 5)

Iniciación (adhesión plaquetaria)

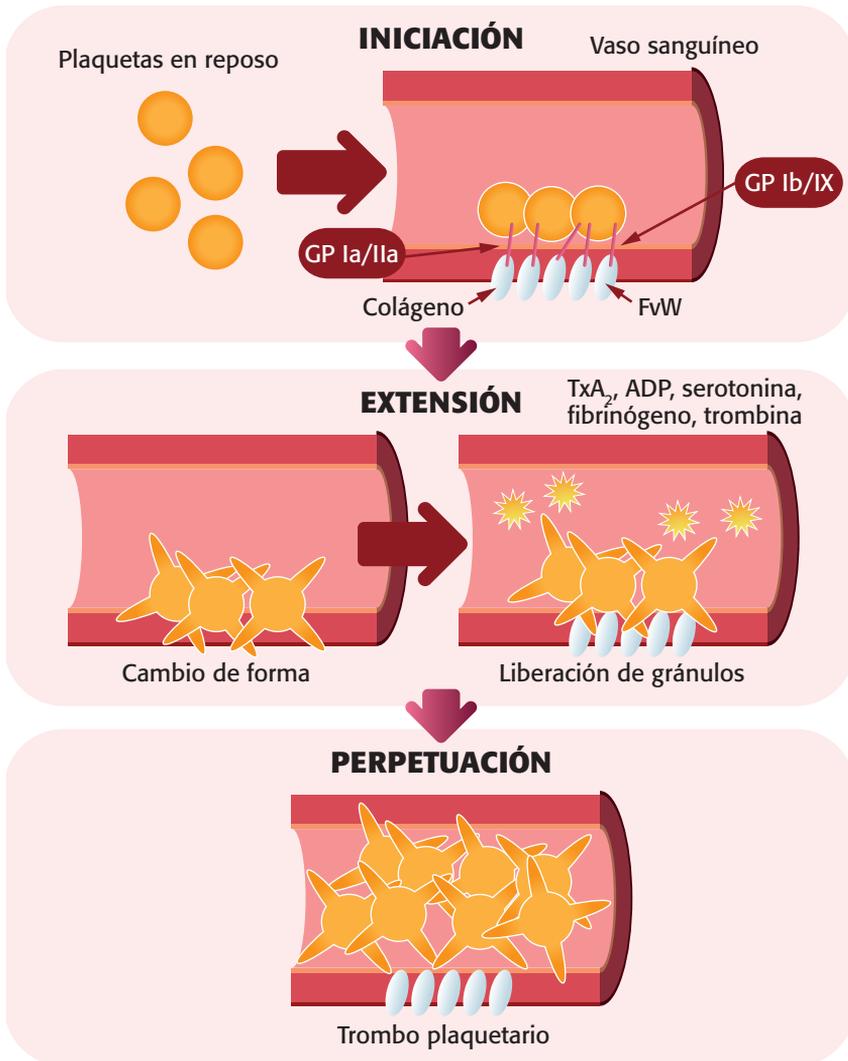
Las plaquetas no se adhieren a las células vasculares endoteliales normales, pero sí a las áreas del endotelio dañado en las que existe exposición del tejido

conectivo subendotelial. Las principales proteínas adhesivas involucradas en la hemostasia primaria son el FvW, el colágeno subendotelial y el fibrinógeno. Además, las plaquetas se pueden adherir a otros sustratos, como la fibrina y el material ateroesclerótico. El mecanismo de adhesión es altamente dependiente del flujo sanguíneo. Así, bajo condiciones de alto flujo sanguíneo (en arterias y microcirculación) la adhesión plaquetaria está mediada fundamentalmente por el FvW de alto peso molecular, que está unido, por una parte, a colágeno subendotelial, y por otra, a su receptor plaquetario, la GP Ib/IX/V. En condiciones de alto flujo, también participa en la adhesión plaquetaria el receptor plaquetario GP IIb/IIIa (fundamental para la agregación plaquetaria). En vasos de mayor tamaño y menor velocidad de flujo sanguíneo (venas), la adhesión plaquetaria está mediada por la interacción directa del receptor plaquetario GP Ia/IIa con colágeno.

La adhesión plaquetaria determina una serie de modificaciones morfológicas que facilitan la secreción y la agregación



► **Figura 4.** A. Imagen al microscopio electrónico de varias plaquetas. B. Representación esquemática de la organización ultraestructural de la plaqueta.



► **Figura 5.** Fases de la hemostasia primaria.

ADP: difosfato de adenosina; FvW: factor de Von Willebrand; GP: glicoproteína; TxA_2 : tromboxano A_2 .

plaquetaria, y que inicialmente son reversibles. Las plaquetas discoideas se convierten en esféricas, aparecen pseudópodos, se centralizan los gránulos y se ponen en contacto con invaginaciones de la membrana, lo que ocasiona la secreción de sustancias activas que amplifican el proceso de activación plaquetaria. La liberación de ADP por las plaquetas adheridas, así como por el endotelio dañado y los

hematíes, provoca la adhesión de nuevas plaquetas, formando el tapón hemostático primario, con lo que en pequeñas heridas el sangrado cesa en pocos minutos.

Extensión (activación plaquetaria)

La activación plaquetaria es un complejo proceso que se inicia en la superficie de la célula, a expensas de la interacción

de un agonista con su receptor plaquetario. Paralelamente al proceso de adhesión, el sistema de la coagulación, activado por el daño endotelial, genera pequeñas cantidades de trombina. Esta y el colágeno, junto con la elevada concentración local de ADP, provocan la degranulación de las plaquetas del tampón hemostático primario. Una vez activada, la plaqueta secreta el contenido de los gránulos alfa y de los densos, y, en una segunda etapa, libera el contenido de los lisosomas y los productos de oxidación del ácido araquidónico. Así, la secreción de sustancias activas por parte de las plaquetas (ADP, F₁₂, fibrinógeno, trombospondina) multiplica la adhesión y la agregación plaquetarias, favorece la coagulación plasmática (factor V, fibrinógeno) e incrementa el tono vascular y la vasoconstricción (serotonina). La secreción plaquetaria puede monitorizarse mediante la cuantificación de productos granulares específicos o mediante la expresión de marcadores de gránulos en la superficie de la plaqueta, como la selectina P, que refleja la secreción de gránulos alfa. Las plaquetas también sintetizan moléculas farmacológicamente activas, como el Tx_{A2} a partir de ácido araquidónico y el factor activador plaquetario. Estas sustancias se unen a receptores específicos en otras plaquetas y las reclutan en el trombo.

Perpetuación (agregación plaquetaria y actividad procoagulante)

El complejo glicoproteico IIb/IIIa es el receptor más abundante de la superficie plaquetaria, con unas 80.000 moléculas por plaqueta. La GP IIb/IIIa no se une al fibrinógeno en las plaquetas no estimuladas. Sin embargo, tras la activación plaquetaria (por ejemplo, por trombina, colágeno o ADP), la GP IIb/IIIa sufre un cambio conformacional que la convierte en un receptor de

gran afinidad para el fibrinógeno. Este forma así puentes entre plaquetas adyacentes, dando lugar, finalmente, a la agregación plaquetaria. Al mismo tiempo, los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta sufren una translocación, exponiendo la fosfatidilserina cargada negativamente en la superficie externa de la membrana plaquetaria. La fosfatidilserina como superficie catalítica actúa como un elemento clave para la activación de los factores de la coagulación, y refleja la interrelación existente entre la activación plaquetaria y la de la cascada de la coagulación. Los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria están limitados por:

- *El flujo de la sangre*, que retira las plaquetas adheridas y diluye la concentración de ADP.
- *La actuación de enzimas plasmáticas*, que degradan el ADP a adenosina, reduciendo así la agregación plaquetaria.
- *La producción por las células endoteliales de prostaciclina (PGI₂) a partir de ácido araquidónico*, que actúa como un potente inhibidor plaquetario.

HEMOSTASIA SECUNDARIA O COAGULACIÓN

La coagulación es el conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso. En el proceso de la coagulación intervienen una serie de complejos enzimáticos en los que, además de la enzima y el sustrato, es necesaria la presencia de cofactores proteicos, fosfolípidos y calcio, que interaccionan entre sí para acelerar la velocidad de la reacción y aumentar su eficacia. Pero las reacciones procoagulan-

tes que conducen a la formación de fibrina deben estar en un perfecto equilibrio con: 1) reacciones limitantes anticoagulantes que impidan la acción incontrolada de los factores de coagulación activados y eviten una coagulación generalizada, y 2) reacciones fibrinolíticas que se encarguen de eliminar la fibrina cuando ya no sea necesaria y de restablecer el flujo sanguíneo. Estos procesos son dinámicos y están estrictamente regulados, y su alteración puede ocasionar episodios tanto hemorrágicos como trombóticos.

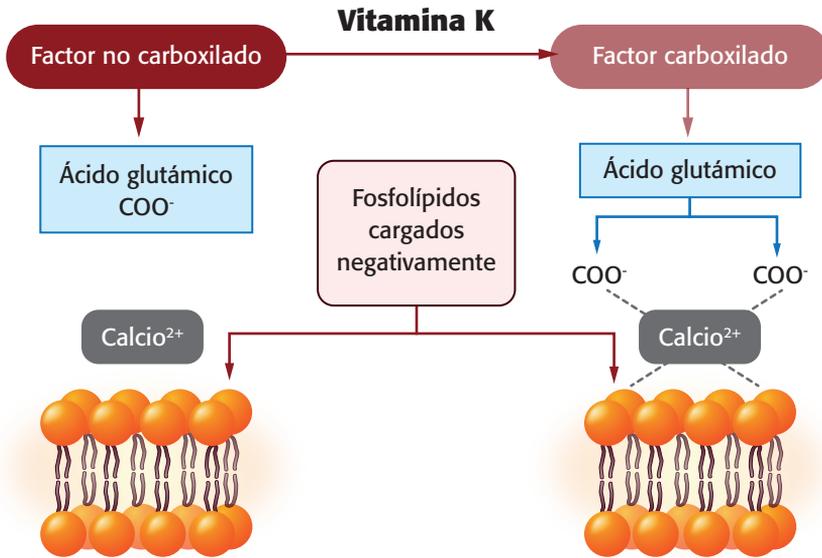
Factores de coagulación (tabla II)

Todos los factores de la coagulación excepto el FwW se sintetizan en el hígado

y circulan en la sangre periférica, salvo el factor tisular, que se encuentra en membranas de ciertas células. Los factores V, XI y XIII también se encuentran en plaquetas. Los factores II, VII, IX y X, y las proteínas C y S necesitan de la vitamina K para que sean completamente funcionantes. Esta vitamina participa en la gamma-carboxilación de los residuos de ácido glutámico de estas proenzimas, lo que permite (a través del calcio) la unión de estos factores a los fosfolípidos de las superficies celulares (fig. 6). De esta manera, las reacciones entre factores, que en fase líquida serían muy poco eficientes, se realizan sobre superficies fosfolípicas (membranas de plaquetas y, en menor medida, de células endoteliales) y for-

Tabla II. Factores de la coagulación

Factor	Tipo de enzima
Fibrinógeno (factor I)	Sustrato; glicoproteína adhesiva
Protrombina (factor II)	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Factor tisular (factor III)	Cofactor
Iones calcio (factor IV)	Cofactor
Factor V (proacelerina)	Cofactor
Factor VII (proconvertina)	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Factor VIII (factor antihemolítico A)	Cofactor
Factor IX (factor antihemolítico B)	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Factor X (factor Stuart)	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Factor XI (factor antihemolítico C)	Zimógeno; serina-proteasa
Factor XII (factor Hageman)	Zimógeno; serina-proteasa; factor de contacto
Factor XIII (factor estabilizador de fibrina)	Zimógeno; transglutaminasa
Precalicroína (factor Fletcher)	Zimógeno; serina-proteasa
Cininógeno de alto peso molecular (factor Fitzgerald)	Cofactor
Inhibidores de la coagulación	
Antitrombina	Serpina
Proteína C	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Proteína S	Cofactor; vitamina K
Inhibidor de las vías del factor tisular (TFPI)	Inhibidor tipo Kunitz
Trombomodulina	Cofactor de receptor



► **Figura 6.** La carboxilación inducida por la vitamina K permite la unión a fosfolípidos de membrana en presencia de calcio.

man complejos enzimáticos que aumentan mucho la eficiencia de la reacción.

Los factores de coagulación se pueden agrupar en los cuatro grupos que se exponen a continuación.

Zimógenos o enzimas proteolíticas

La mayor parte de los factores de la coagulación son proteínas que se encuentran en la sangre como zimógenos inactivos y que pueden ser transformados en enzimas con actividad serina-proteasa al escindirse péptidos específicos de la molécula inicial (factores II, VII, IX, X, XI, XII y precalicreína). Al activarse el factor, se le asigna el sufijo "a". Estas reacciones se realizan de forma encadenada, de manera que el producto de la primera reacción funciona como enzima que va a activar el zimógeno de la segunda, y así sucesivamente. Cada enzima activará un zimógeno y producirá una secuencia de reacciones, en las cuales el

producto activado sirve para la activación de la siguiente enzima, lo que aumenta la velocidad y la eficacia de reacción de manera exponencial. Por ejemplo, un pequeño número de moléculas de factor VII_a activará muchas moléculas de factor X, que a su vez generarán cantidades incluso mayores de trombina (factor II_a), que convertirá el fibrinógeno en fibrina. La función de estas enzimas se ve facilitada por la formación de complejos macromoleculares, como el complejo tenasa, que activa el factor X, y el complejo protrombinasa, que produce trombina (factor II_a).

Cofactores

Además de los precursores de serina-proteasas, hay otras proteínas que no tienen actividad por sí mismas, pero que actúan como cofactores en los complejos enzimáticos, con lo que aumenta la eficiencia de la reacción. Estos cofactores son:

- Los *factores V y VIII*, que tras ser activados por la trombina forman parte de los complejos tenasa (factor VIII_a-factor IX_a-factor X) y protrombinasa (factor V_a-factor X_a-factor II). El calcio y los fosfolípidos presentes en la superficie de la membrana de las plaquetas y, en menor medida, de las células endoteliales intervienen también en la activación de estos complejos.
- El *factor tisular (FT) y la trombomodulina (TM)* son proteínas de membrana que actúan en los complejos FVII_a-FT-factor X y trombina-TM-proteína C.
- El *cininógeno de alto peso molecular (HMWK)* transporta la precalicreína y el factor XI, interviniendo en la formación del complejo enzimático con el factor XII.
- La *proteína S* actúa de cofactor de la proteína C, un inhibidor de la coagulación.

Fibrinógeno y factor XIII

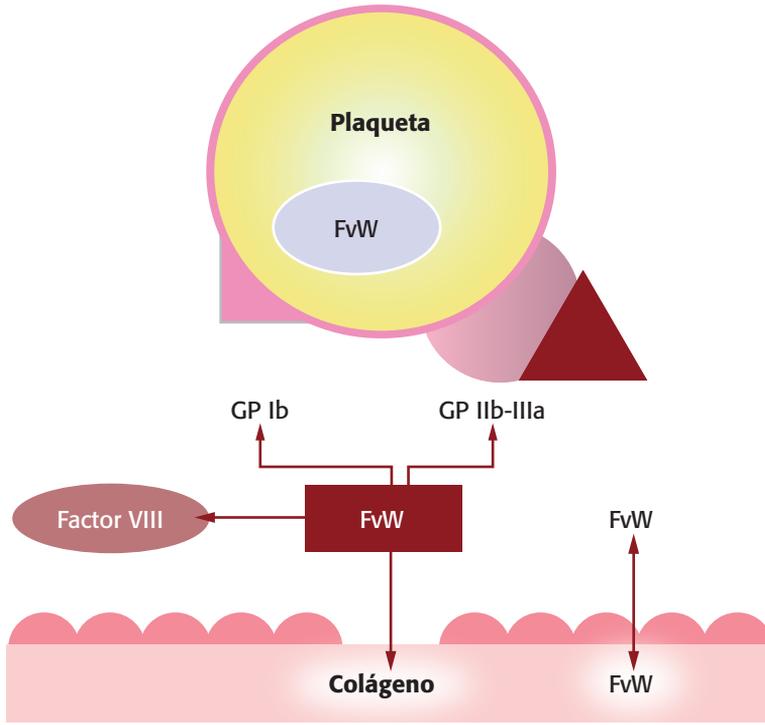
El fibrinógeno, uno de los mayores constituyentes del plasma, está formado por tres parejas de cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma), unidas por puentes disulfuro. La trombina hidroliza la molécula de fibrinógeno en las cadenas alfa y beta, liberándose así los monómeros de fibrina al lisar los fibrinopéptidos A y B (FPA, FPB). De esta manera, tiene lugar la formación espontánea de polímeros de fibrina, inicialmente unidos por interacciones no covalentes que pasan a covalentes por acción del factor XIII_a. Este induce con ello la formación de un coágulo de fibrina con mayor resistencia química y mecánica a la fibrinólisis. El resultado final del proceso es una malla de fibrina hemostática y relativamente estable.

Factor de Von Willebrand

El FvW es una GP de alto peso molecular sintetizada por las células endoteliales como una molécula de 220.000 dalton, de la que se escinde un péptido, quedando reducida a 200.000 dalton, unidad denominada *protómero*. En el interior de las células endoteliales, los protómeros se unen por puentes disulfuro para formar estructuras más complejas, que se denominan *multímeros* y que llegan a alcanzar hasta 14.000.000 dalton. El FvW es también producido por los megacariocitos y queda almacenado en el interior de los gránulos alfa-plaquetarios. Las células endoteliales segregan el FvW tanto al plasma, por efecto de la vasopresina, una hormona hipotalámica, como a la pared vascular, donde se deposita inmediatamente en el subendotelio. Tras su secreción por las células endoteliales y durante la circulación por el plasma, los multímeros de FvW se escinden en subunidades de menor tamaño por una metaloproteasa plasmática específica, el ADAMTS13.

Las funciones del FvW son dobles (**fig. 7**):

- Por una parte, y como ya hemos señalado anteriormente, está implicado en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular, función que llevan a cabo exclusivamente los multímeros de alto peso molecular.
- Por otra, es el encargado de mantener los niveles plasmáticos de factor VIII, el cual circula en el plasma formando un complejo con el FvW. Cualquier tipo de multímero puede unirse al factor VIII y la actividad plasmática procoagulante de este factor es proporcional a la cantidad de FvW circulante.



► **Figura 7.** Representación esquemática de los lugares de unión del factor de Von Willebrand. FvW: factor de Von Willebrand; GP: glicoproteína.

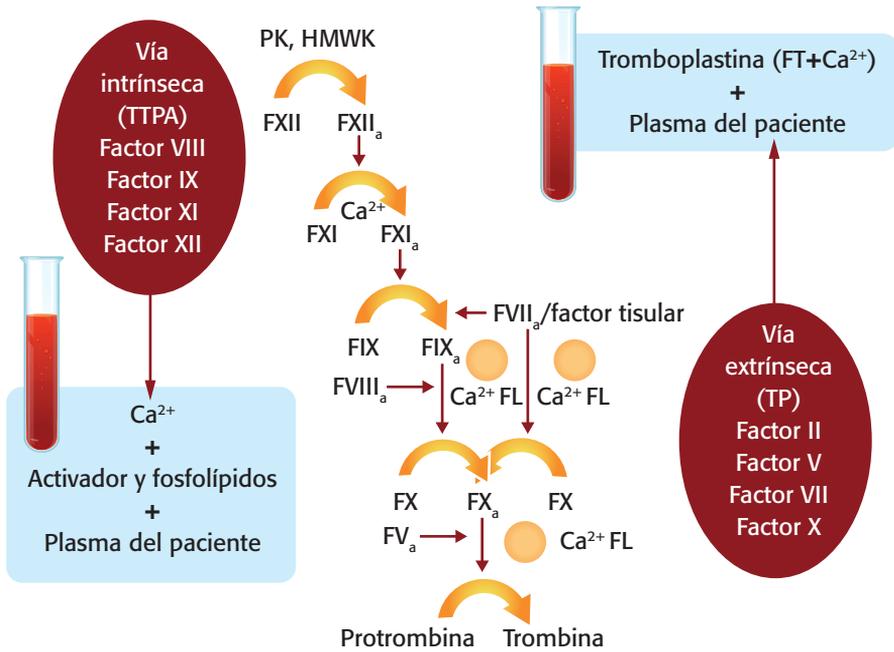
Fisiología de la coagulación

Tradicionalmente, en la cascada de la coagulación se han considerado dos vías de activación: la intrínseca y la extrínseca, que convergen en la activación del factor X, que como componente de la protrombinasa convierte la protrombina en trombina, y así se genera la fibrina (**fig. 8**):

- La *vía intrínseca* se inicia por la exposición de la sangre a una superficie cargada negativamente (como caolín o sílice en el tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPA]).
- La *vía extrínseca* se activa por FT expuesto en el sitio de la lesión (tromboplastina en el tiempo de protrombina [TP]).

Aunque la clásica cascada ha sido útil para la interpretación de las pruebas clínicas de coagulación más empleadas (TP y TTPA), no es fiel ni exacta desde el punto de vista fisiológico.

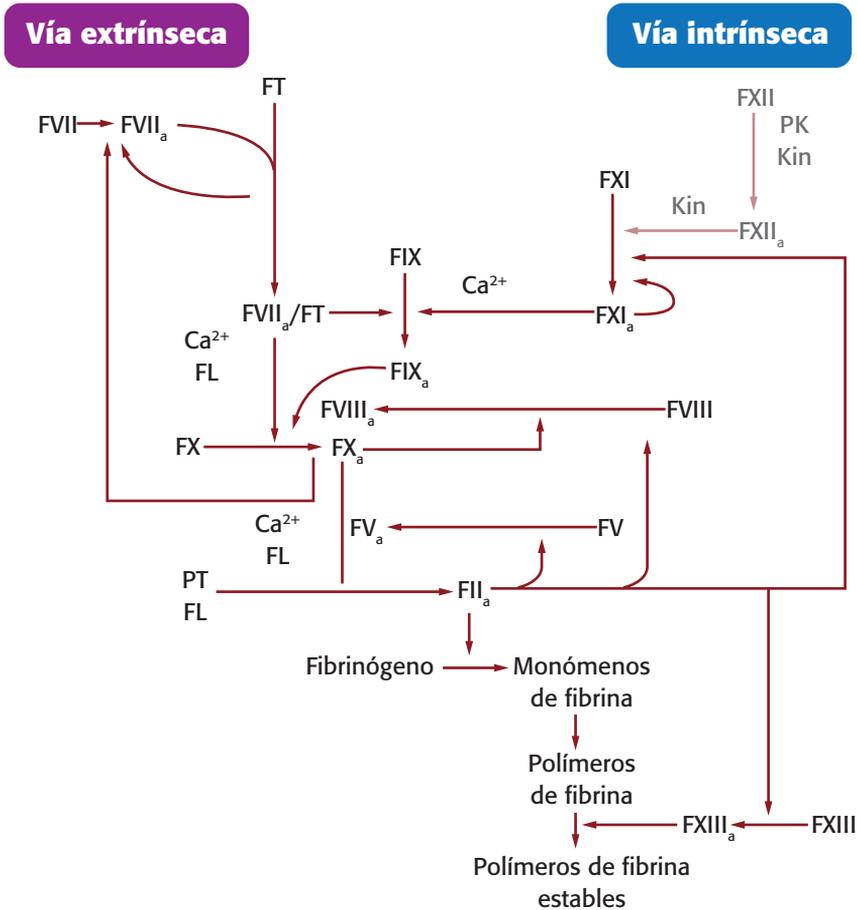
Actualmente, se reconoce que la generación o exposición del FT en el sitio de la lesión, y su interacción con el factor VII, es el episodio fisiológico primario en el inicio de la coagulación, y que componentes de la vía intrínseca (por ejemplo, factores VIII, IX y XI) son responsables de la amplificación del proceso solo después de que una pequeña cantidad de trombina ha sido generada. Así, el factor desencadenante para la activación de la coagulación es el FT, un receptor transmembrana para el factor VII. El FT no está presente nor-



► **Figura 8.** Modelo clásico de cascada de coagulación (vías intrínseca y extrínseca) y participación de los factores en las pruebas de coagulación más empleadas: tiempo de protrombina (vía extrínseca) y tiempo de tromboplastina parcial activada (vía intrínseca). FL: fosfolípidos; FT: factor tisular; HMWK: cininógeno de alto peso molecular; PK: precalicreína. TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

malmente en la sangre, y solo aparece en componentes celulares que se exponen al torrente sanguíneo tras la ruptura del vaso, o como expresión aberrante en monocitos y en células endoteliales activadas por las citocinas que se generan en los procesos inflamatorios o la sepsis. El FT se une a trazas del factor VII_a (un 1-2% del factor VII se encuentra en forma activa), formando el complejo FT-factor VII_a , que tiene actividad proteolítica; además, el complejo FT/factor VII es capaz de autoactivarse a FT-factor VII_a . Este complejo transforma al factor X en factor X_a y al factor IX en factor IX_a (fase de iniciación). El factor IX_a forma un complejo con el factor $VIII_a$, fosfolípidos, calcio y el factor X (complejo tenasa), generando factor X_a de forma 50 veces más eficiente que el genera-

do por el complejo FT-factor VII_a -factor X. El factor X_a , producido por cualquiera de las dos fuentes, forma un complejo con el factor V_a , fosfolípidos, calcio y el factor II o protrombina (complejo protrombinasa) para la generación de trombina (factor II_a). Se producen trazas de trombina que causan una retroactivación con la activación de los factores V, VIII y XI. Esta es esencial para que los complejos catalíticos tenasa y protrombinasa generen cantidades suficientes de factor X_a y de trombina, respectivamente, para soportar la formación del coágulo con la transformación de fibrinógeno (factor I) en fibrina (factor I_a ; fase de propagación) (fig. 9). La generación de trombina es mucho mayor en la superficie plaquetaria; la unión de los factores VII, IX, X y

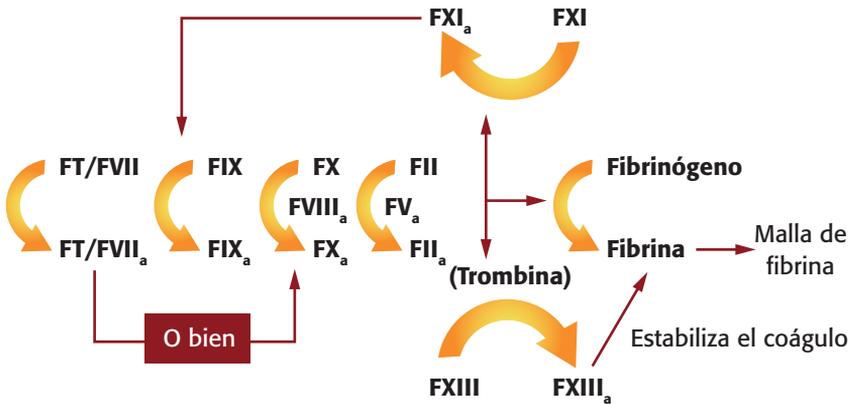


► **Figura 9.** Representación esquemática de la cascada de coagulación e iniciación de la formación del coágulo mediada por factor tisular; interacciones entre las vías y papel de la trombina en el mantenimiento de la cascada por mecanismos de retroactivación de factores de coagulación.

FL: fosfolípidos; FT: factor tisular; Kin: cinógeno de alto peso molecular; PK: precalicreína; PT: protrombina.

II a la superficie celular se realiza por la presencia de complejos de calcio, fosfolípidos y ácido dicarboxiglutámico, siendo este último paso consecuencia de la acción de la vitamina K sobre los factores dependientes de la misma. La trombina, además, actúa como un mecanismo amplificador, ya que favorece la activación de plaquetas, del factor XI y de los cofactores VIII y V. También esta enzima se encarga de activar el

factor XIII, con lo que se ligan covalentemente los monómeros de fibrina para dar lugar a una redícula insoluble y resistente a la degradación (**fig. 9**). Adicionalmente, la trombina se une a receptores acoplados a proteínas G presentes en el endotelio, linfocitos, monocitos, macrófagos y neutrófilos, manteniendo así la hemostasia a nivel local y proporcionando un mecanismo de activación inflamatoria.



► **Figura 10.** Nuevo modelo de la coagulación.

FT: factor tisular.

La llamada *vía intrínseca de la coagulación* tiene un papel menor en la fisiología de la hemostasia. Tras el contacto de la sangre con una superficie cargada negativamente (como el colágeno subendotelial), el factor XII se activa y el XII_a activa la precalicreína. La calicreína formada junto con el cininógeno de alto peso molecular amplifican la activación del factor XII, que a su vez activa el factor XI. Las deficiencias de precalicreína, de cininógeno y de factor XII no provocan problemas hemostáticos, aunque sí conllevan una prolongación del TTPA, prueba biológica que se emplea en la evaluación prequirúrgica. Sin embargo, la mayor parte del factor XI se va a activar por trazas de trombina, y este factor activa el IX, amplificándose así el proceso, como se ha descrito anteriormente. El descubrimiento de la activación del factor XI de forma independiente del XII ayuda a clarificar el papel de este factor en la vía intrínseca y explica por qué pacientes con déficit grave de factor XI, a diferencia de otros factores de contacto, sí sufren diátesis hemorrágica.

Según estos nuevos hallazgos, se ha propuesto un nuevo modelo para el mecanismo de la coagulación sanguínea,

más simple que el tradicional de las cascadas, y en el cual no se hace distinción entre las vías extrínseca e intrínseca. La coagulación se iniciaría mediante la exposición del FT, que se uniría al factor VII_a para activar los factores IX y X: a concentraciones altas de FT, el factor X sería activado principalmente por el complejo FT-factor VII_a; sin embargo, a concentraciones inferiores de FT, iría adquiriendo importancia la activación del factor X por el complejo tenasa, originado gracias a la capacidad de la trombina de activar directamente el factor XI, que a su vez activaría el IX (**fig. 10**).

MECANISMOS DE CONTROL Y FINALIZACIÓN DEL PROCESO DE LA COAGULACIÓN

Las interacciones entre las plaquetas activadas y la cascada de coagulación ocasionan una respuesta hemostática rápida y localizada en el sitio de la lesión. Pero podría ser potencialmente dañina, ya que la capacidad procoagulante de 1 ml de sangre es suficiente para coagular todo el sistema circulatorio, ocasionando trombosis, inflamación vascular y lesión tisular. Para evitarlo, existe un riguroso mecanis-

mo de control que incluye factores como la dilución de los procoagulantes en el flujo sanguíneo, la retirada de factores activados por el sistema reticuloendotelial, especialmente en el hígado, y el control de los procoagulantes activados y de las plaquetas por los mecanismos antitrombóticos naturales (*véase más adelante*).

La fase de finalización del proceso de coagulación incluye dos inhibidores enzimáticos circulantes, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), y un proceso dependiente de la coagulación, ya que precisa de la trombina, el sistema de la proteína C. Además, la prostaciclina, el TxA_2 y el óxido nítrico (ON) modulan la reactividad vascular y plaquetaria.

Antitrombina

La antitrombina (AT) es el principal inactivador fisiológico de las proteasas serínicas generadas durante la activación del sistema de la coagulación. Neutraliza la mayor parte de las enzimas en la cascada de la coagulación, especialmente trombina y factor X_{ar} , aunque también en menor medida inhibe los factores IX_{ar} , XII_{ar} , XI_{ar} , calicreína y plasmina. La unión a la AT de la heparina exógena o de heparinoides endógenos a través de una secuencia de pentasacáridos produce un cambio conformacional en la molécula de AT, que acelera la inactivación de los factores en 1.000 a 4.000 veces (*véase fig. 7 del capítulo 30*). El sistema endotelial recubierto de heparán-sulfato condiciona que la superficie celular esté cubierta con AT activada, y así inactiva rápidamente cualquier exceso de trombina en la circulación general, protegiendo de este modo a la pared vascular de la formación del trombo.

Proteínas C y S

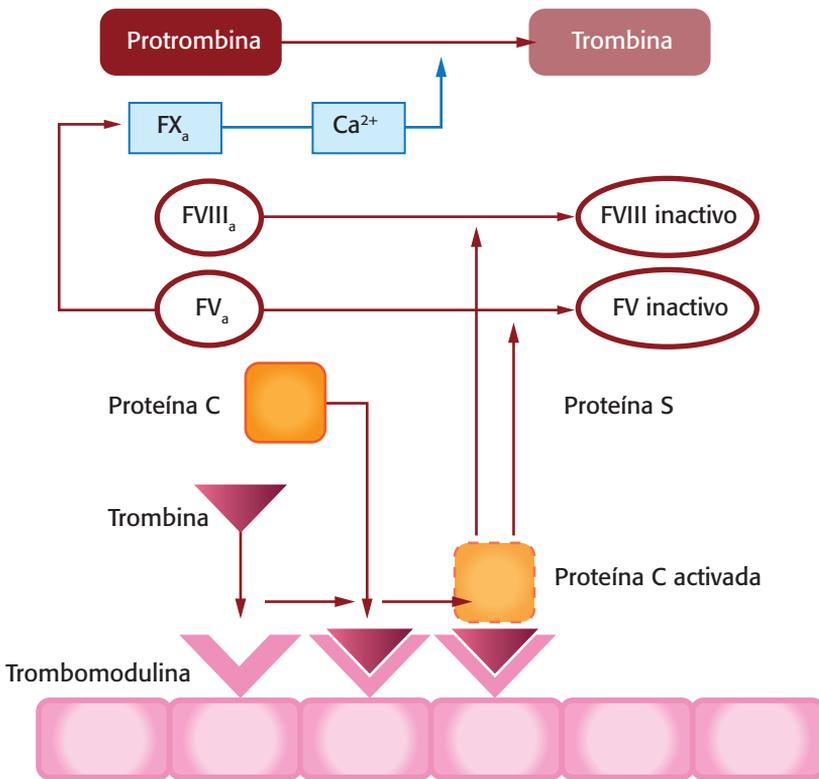
A medida que progresa el trombo, la trombina se une a la TM, una proteína

integral de membrana de la superficie endotelial. La unión de la trombina a la TM induce un cambio conformacional en la primera, lo que modifica la especificidad de su sustrato, de manera que adquiere habilidad de activar la proteína C, serina-proteasa sintetizada en el hígado y dependiente de vitamina K. La trombina queda así bloqueada para la activación plaquetaria o la escisión del fibrinógeno. La activación de la proteína C por el complejo trombina-TM se potencia por un receptor endotelial para la proteína C (REPC). La proteína C activada, en asociación con la proteína S sobre la superficie fosfolipídica de las células, inactiva los factores V_a y VIII_{ar} , y así inactiva los complejos protrombinasa y tenasa, respectivamente (**fig. 11**). El factor V Leiden es un factor V que presenta un cambio aminoacídico que lo hace resistente a la inactivación por la proteína C, lo que resulta en un estado de hipercoagulabilidad y tendencia a la trombosis (*véase capítulo 30*).

La proteína S circula en dos formas. En la libre es activa como anticoagulante; en la forma unida da lugar a un complejo con la proteína C4b del sistema del complemento y es inactiva funcionalmente. La proteína de unión C4b es un reactante de fase aguda cuya concentración aumenta en estados inflamatorios; por ello, la actividad de la proteína S libre está reducida en estas condiciones, lo que aumenta las posibilidades de trombosis.

Inhibidor de la vía del factor tisular

El TFPI es un inhibidor con efecto doble: por una parte, se une al complejo FT/factor VII_a para impedir que actúen sobre sus sustratos los factores IX y X, y por otra, inhibe también directamente el factor X_a . De hecho, el complejo TFPI/factor X_a es un inhibidor más eficaz del FT/factor VII_a que el TFPI



► **Figura 11.** Mecanismo fisiopatológico del sistema de la proteína C. La trombina se une a un receptor endotelial, la trombomodulina, y este complejo (junto al receptor endotelial de proteína C) sirve de sitio de anclaje para la proteína C. Esta se activa, y la proteína S sirve de cofactor para la inactivación de los factores V_a y VIII_a, limitando así la producción de trombina.

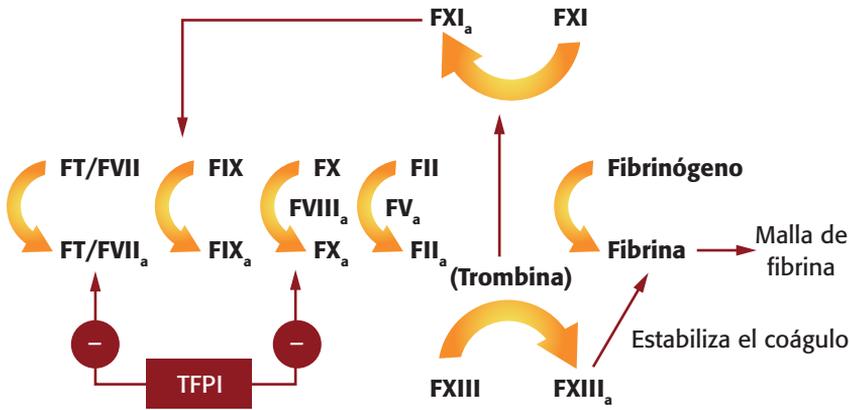
solo, posiblemente mediante la formación de un complejo grande que comprende TFPI/factor X_a/FT/factor VII_a. Con ello, el factor X_a ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa sobre su propia producción. Así, con la inhibición del complejo FT/factor VII_a solo se puede producir factor IX_a y X_a a través de la acción del XI_a, que se generaría por la acción de la trombina sobre el factor XI al final de la cascada (fig. 12).

El TFPI se sintetiza fundamentalmente en el endotelio microvascular. Su concentración plasmática, a diferencia de la de la AT, es baja, circulando el 20% en

plasma en asociación a lipoproteínas, mientras que la mayor parte se encuentra asociado a los glicosaminoglicanos de la superficie endotelial. La concentración plasmática de TFPI aumenta tras la administración intravenosa de heparina, lo que puede contribuir al efecto antitrombótico de este fármaco.

Óxido nítrico y prostaciclina

El ON se forma a partir de la L-arginina en células endoteliales, por medio de la ON-sintasa. Este agente causa vasodilatación e inhibe la adhesión plaqueta-



► **Figura 12.** Esquema representativo de la inhibición dual del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) sobre el complejo factor tisular (FT)/factor VII_a y también directamente sobre el factor X_a.

ria. El ON es destruido rápidamente tras su unión a la hemoglobina, por lo que funciona como una hormona local (paracrina). Además, la prostaciclina derivada de las células endoteliales próximas al endotelio dañado también bloquea la agregación plaquetaria y antagoniza la vasoconstricción mediada por TxA₂.

ELIMINACIÓN DEL COÁGULO Y FIBRINÓLISIS

Inmediatamente durante la formación del coágulo, se pone en marcha un mecanismo para su lisis y la restauración de la estructura del vaso. Esta función la realiza la enzima plasmina, que se forma a partir del plasminógeno por acción del activador tisular del plasminógeno (tPA) y, en menor medida, por el activador del plasminógeno urinario (o urocinasas).

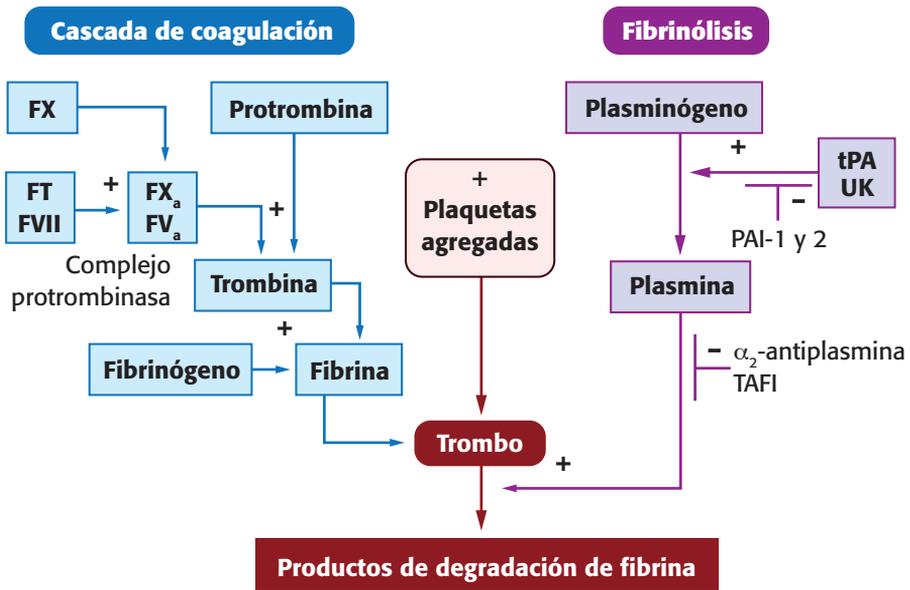
El plasminógeno embebido en el coágulo se transforma así en plasmina, que degrada la fibrina.

La plasmina tiene una especificidad de sustrato amplia y, además de la fibrina, escinde el fibrinógeno y una serie de proteínas plasmáticas y factores de la

coagulación. La plasmina escinde la fibrina polimerizada en múltiples sitios y libera productos de degradación de la fibrina (PDF), entre ellos el dímero D (dos dominios D de la fibrina estabilizados por el factor XIII_a).

Existen dos tipos fundamentales de activadores del plasminógeno (**fig. 13**):

- **tPA:** es una enzima liberada por las células endoteliales bajo estimulación de varias sustancias, entre las que se encuentra la trombina. Circula en plasma como un complejo con su inhibidor natural, PAI-1, y es eliminado rápidamente por el hígado. De manera análoga al complejo protrombínico, la generación de plasmina por el tPA tiene lugar de forma óptima sobre la superficie del coágulo de fibrina, lo que aumenta su eficiencia catalítica en cientos de veces, mientras que es escasa cuando el tPA está circulante.
- **Urocinasas:** es el segundo activador fisiológico del plasminógeno. Está presente en altas concentraciones en la orina. Mientras que el tPA es el



► **Figura 13.** Interrelación entre la cascada de coagulación y el sistema de fibrinólisis, con activación secuencial de proteínas y regulación por parte de inhibidores de las reacciones. FT: factor tisular; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; tPA: activador tisular del plasminógeno; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina; UK: urocinasa.

responsable de iniciar la fibrinólisis intravascular, la urocinasa es el principal activador de la fibrinólisis en el compartimento extravascular. La urocinasa es liberada por las células epiteliales de los conductos, que deben mantenerse libres de fibrina, como los túbulos renales o los conductos de las glándulas salivales y mamarias. La urocinasa se une a un receptor de membrana y así se activa al unirse al plasminógeno en la superficie celular para generar plasmina.

El sistema de plasminógeno/activadores del plasminógeno es complejo y se asemeja a la cascada de la coagulación. La actividad de la plasmina es regulada por células endoteliales que secretan activadores (tPA y activador de tipo urocinasa) e inhibidores de la fibrinólisis (fig. 13).

Inhibidores de la fibrinólisis

La actividad profibrinolítica del tPA está regulada a su vez por dos inhibidores: el inhibidor endotelial del activador del plasminógeno (PAI) y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI). La formación de estos dos inhibidores está estimulada por la trombina, lo que contribuye a modular la fibrinólisis incontraída. Por otra parte, la plasmina que escapa del coágulo al plasma se inactiva rápidamente por la alfa₂-antiplasmina, limitando así su acción al coágulo local.

- *PAI-1*: es sintetizado por células endoteliales y plaquetas. Los pacientes con deficiencias en PAI-1 tienen una diátesis hemorrágica en general relacionada con traumatismos o cirugía. El PAI-2 es sintetizado por los leucocitos y la placenta (incre-

mento de niveles en el embarazo). Es menos efectivo como inhibidor que el PAI-1.

- *Alfa₂-antiplasmina*: es secretada por el hígado y también está presente en las plaquetas. Es muy efectiva en la activación de la plasmina tanto en el trombo como circulante. Al existir niveles menores en la circulación de antiplasmina que de plasminógeno, no es capaz de inhibir la generación de plasmina si esta se lleva a cabo en gran cantidad.
- *TAFI*: es un sustrato fisiológico del complejo trombina-TM. Al igual que con la proteína C, la activación de TAFI por el complejo trombina-TM es aproximadamente 1.000 veces más rápida que con la trombina libre. El TAFI activado funciona como

inhibidor de la fibrinólisis, al disminuir los sitios en la fibrina en los que el plasminógeno se puede incorporar al coágulo, lo que ocasiona una lisis retrasada. Desde un punto de vista fisiológico, tras la unión de trombina a la TM, el complejo trombina-TM activará la proteína C para inhibir la cascada de coagulación, y también activará el TAFI, protegiendo así al coágulo formado de una degradación prematura. De este modo, los pacientes hemofílicos (déficit de factor VIII) y/o con deficiencias del factor XI pueden tener sangrado no solo en relación con el déficit de factores de coagulación sino también por una pobre activación del TAFI debido a la menor generación de trombina.

26

DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

J. A. Páramo Fernández, L. J. García Frade

Introducción. Evaluación clínica de un paciente con diátesis hemorrágica. Exploración física. Datos de laboratorio. Evaluación inicial de un paciente con sangrado

INTRODUCCIÓN

La correcta identificación de un trastorno de la hemostasia requiere la realización de una cuidadosa historia clínica y exploración física previamente a la determinación de pruebas biológicas que nos permitan caracterizar el defecto subyacente. La evaluación clínica puede determinar si la anomalía reside en los vasos sanguíneos, en las plaquetas o en el sistema de coagulación, mientras que el examen físico revelará las características del sangrado. El carácter espontáneo o provocado puede orientar hacia un trastorno congénito o adquirido.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE UN PACIENTE CON DIÁTESIS HEMORRÁGICA

La historia clínica para evaluar la posible existencia de alteraciones en la hemostasia debe contemplar las siguientes cuestiones:

- ¿Tiene historia hemorrágica?:
 - ¿Hemorragia digestiva?

- ¿Hemorragia tras extracción dental o intervenciones quirúrgicas?
- ¿Hematuria?
- ¿Historia de enfermedad hepática o renal?
- ¿Hemorragia tras pequeños traumatismos?
- ¿Hemorragia nasal (epistaxis)?
- ¿Hemorragias menstruales?
- ¿Hematomas espontáneos?
- ¿Hemorragia articular?
- ¿Presencia de sangre en heces?
- ¿Existen antecedentes familiares de sangrado?
- ¿Recibe el paciente algún tratamiento farmacológico?

Los signos y síntomas clínicos se dividen arbitrariamente en dos grupos: aquellos característicos de las alteraciones vasculares o plaquetarias y los más comúnmente relacionados con anomalías de la coagulación. Las petequias y equimosis son características del primer grupo, mientras que las hemorragias musculares e intraarticulares (hemartrosis) denotan alteración de la coagulación. La hematuria, la hematemesis y las

melenas pueden presentarse en los dos grupos de pacientes. La menorragia puede ser el único síntoma en mujeres con enfermedad de Von Willebrand o trombocitopenia moderada, mientras que las hemorragias en cavidades y en la zona de la fascia interna implicarían una alteración congénita de la coagulación.

El inicio de aparición de los síntomas (neonato, infancia, adolescencia) así como una historia familiar abigarrada serán de gran importancia para establecer el carácter congénito, mientras que las manifestaciones hemorrágicas en el contexto de una enfermedad de base o relacionadas con la ingestión de fármacos que alteran la hemostasia indican un trastorno adquirido.

Diversos agentes producen alteración en las pruebas biológicas de la hemostasia:

- *Fármacos que inducen trombocitopenia:* heparina, quinina, quinidina, difenilhidantoína, sulfamidas, sales de oro, etc.
- *Fármacos que alteran la función plaquetar:* ácido acetilsalicílico (AAS), otros antiagregantes plaquetarios (ej. clopidogrel y prasugrel) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- *Fármacos que alteran la coagulación:* a este grupo pertenecen las heparinas y los anticoagulantes orales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración física se debe buscar de manera específica:

- *Evidencia de lesiones hemorrágicas en la piel.* Petequias, equimosis o hematomas (**fig. 1**). Las petequias son



► **Figura 1.** A. Púrpura petequeal en piel. B. Equimosis y hematomas. C. Gran hematoma en paciente con coagulación intravascular diseminada.

lesiones rojas y puntiformes, reflejo de la extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en la piel. Cuando el tamaño de la hemorragia supera 1 cm, se denominan *equimosis*, y si aparecen en acúmulos, se denominan *púrpura*, que es paradigmática de la fragilidad vascular secundaria a trombocitopenia o trombocitopatía. La existencia de petequias en las extremidades inferiores como localización exclusiva sugiere estasis vascular. Las petequias palpables (con una zona central indurada) son sugestivas de la existencia de vasculitis, y se distinguen de las telangiectasias y los angiomas (dilataciones vasculares) en que no desaparecen con la presión, mientras que estas últimas sí lo hacen. Los hematomas son lesiones más extensas, elevadas y en ocasiones dolorosas, que afectan al tejido celular subcutáneo, a la fascia y al músculo.

- **Hemartrosis.** La hemorragia intraarticular causa dolor y tumefacción en la extremidad afecta y es diagnóstica de coagulopatía congénita, fundamentalmente hemofilia (**fig. 2**).
- **Existencia de elasticidad anormal de la piel o hiperextensibilidad de las articulaciones**, lo que sugiere un trastorno del tejido conectivo (síndrome de Ehlers-Danlos).
- **Presencia de estigmas de hepatopatía** (arañas vasculares, hipertrofia parotídea, ginecomastia).

Las características diferenciales de las diátesis hemorrágicas se resumen en la **tabla I**.

DATOS DE LABORATORIO

No existe una prueba única que permita la evaluación global de la hemostasia primaria y de la coagulación. Ante



► **Figura 2.** Hemartrosis.

un paciente que está siendo evaluado por la posible existencia de un trastorno de la hemostasia, se deben realizar las pruebas de laboratorio que se detallan a continuación (**tabla II**).

Pruebas para evaluar la hemostasia primaria

Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria

Actualmente el recuento de plaquetas se realiza en aparatos automatizados, y las cifras normales oscilan entre 150 y $400 \times 10^9/l$. A la hora de interpretar los recuentos, es necesario descartar las seudotrombocitopenias, cifras falsamente disminuidas de plaquetas a consecuencia de su agrupación o de la existencia de plaquetas de tamaños muy grandes o pequeños que el contador incluye dentro de otros grupos celulares. Además, la seudotrombocitopenia puede ser causada por aglutinación plaquetaria dependiente del anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA), aglutininas frías plaquetarias o satelitismo plaquetario a neutrófilos o monocitos; por ello, en estos casos, es conveniente reali-

Tabla I. Aspectos diferenciales de las diátesis hemorrágicas

Tipo	Vasculares	Plaquetares	Coagulopatías
Patogenia	Alteración en la pared del vaso Alteración de tejido conjuntivo perivascular	Trombopenias Trombopatías	Déficit/alteración de los factores Aumento del consumo de factores anticoagulantes
Expresión hemorrágica	Petequias, equimosis y sangrados por piel y mucosas (nariz, tractos gastrointestinal y genitourinario)		Hematomas y hemorragias musculares y/o articulares
Desencadenantes	Espontáneas o postraumáticas		Traumatismo previo frecuente
Comienzo	Inmediato		Retardado
Control del sangrado	Medidas locales		Terapia sistémica
Defectos más frecuentes	Idiopática, esteroidea, senil	Adquirida: PTI Hereditaria: EvW	Adquirida: hepatopatía, CID Hereditaria: hemofilia A

CID: coagulación intravascular diseminada; EvW: enfermedad de Von Willebrand; PTI: púrpura trombocitopénica inmune.

zar el hemograma con heparina y/o citrato como anticoagulantes y revisar el frotis de sangre periférica para confirmar su existencia (véase *fig. 1, capítulo 27*).

La morfología plaquetar se determina en un frotis de sangre periférica mediante tinciones ordinarias (véase *fig. 3, capítulo 25*). Además del número, puede valorarse el tamaño de las plaquetas, que está aumentado en pacientes con la enfermedad de Bernard-Soulier (véase *fig. 3, capítulo 27*).

Tiempo de hemorragia

Esta técnica se ha utilizado clásicamente para determinar la adecuada formación del tapón plaquetario en pacientes con hemorragias y en el preoperatorio, pero está siendo sustituida por métodos menos invasivos, ya que no se ha demostrado buena correlación con las pérdidas sanguíneas postoperatorias y porque un

tiempo de hemorragia normal no excluye la existencia de una alteración hemostática. Para realizarlo, se practica una incisión uniforme en el antebrazo del paciente (método de Ivy), manteniendo una compresión de 40 mm Hg, con un manguito de toma de presión. El exceso de sangre se retira cada 30 segundos con un papel de filtro (*fig. 3*). En los individuos normales la hemorragia cesa alrededor de los 7 minutos. Un tiempo de hemorragia muy alargado sugiere la existencia de trastornos vasculares, trombocitopenia, enfermedad de Von Willebrand y alteración del funcionalismo plaquetario secundaria a fármacos antiagregantes.

Estudio de la función plaquetar

La agregación de las plaquetas ha sido el método clásico para determinar la función plaquetar. La agregometría óptica registra la formación de agregados tras añá-

Tabla II. Interpretación de las pruebas de hemostasia y coagulación más frecuentes

Prueba	Rango normal	Alteraciones más frecuentes
Recuento de plaquetas	150-400 x 10 ⁹ /l	Trombocitopenia; trombocitosis
Tiempo de hemorragia	3-9 minutos	Trombocitopenia; trombotopías; enfermedad de Von Willebrand
PFA-100	Colágeno/epinefrina < 180 segundos Colágeno/ADP < 20 segundos	Trombocitopenia; trombotopías; enfermedad de Von Willebrand
TTPA	29-37 segundos	Deficiencia o inhibidores contra factores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina y fibrinógeno; anticoagulante lúpico; heparina
TP	70-120 %	Deficiencia de vitamina K; deficiencia o inhibidores contra factores II, V, VII, X y fibrinógeno; anticoagulantes orales, hepatopatía; anticoagulante lúpico; altas concentraciones de heparina
TP y TTPA	Prolongados	Anticoagulante lúpico; hepatopatía; anticoagulantes (acenocumarol y heparina), CID, hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia
TT	18-22 segundos	Hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia; inhibidores de trombina; presencia de PDF
Fibrinógeno	150-350 mg/dl	Afibrinogenemia; hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia; inhibidores de trombina
Factor VIII	60-125 U/dl	Hemofilia A; enfermedad de Von Willebrand, inhibidores contra el factor VIII
PDF/DD	0-5 µg/ml	CID; hiperfibrinólisis; tratamiento trombolítico; hepatopatía, disfibrinogenemia

ADP: difosfato de adenosina; CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; PFA: analizador de función plaquetaria; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

dir a un plasma rico en plaquetas (PRP) diferentes concentraciones de difosfato de adenosina (ADP), colágeno o epinefrina, que son inductores de la agregación. La medición se realiza por turbidimetría en un agregómetro, de tal manera que, al formarse el agregado, aumenta la transmisión de luz a través de la cubeta. También

se puede emplear ristocetina, que es un antibiótico que induce la aglutinación en presencia de factor de Von Willebrand y es útil en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que los pacientes presentan una respuesta anómala. La lumiagregometría permite medir en paralelo la agregación y la secreción plaquetaria. Se basa en la de-



► **Figura 3.**

Tiempo de hemorragia. Método de Ivy.

terminación de una señal de bioluminiscencia que se produce cuando el ATP es liberado de los gránulos densos y reacciona con un extracto de luciferina-luciferasa, lo que resulta en emisión de luz. La agregometría de impedancia mide cambios en la resistencia con el paso de la corriente cuando las plaquetas forman un agregado sobre un electrodo inmerso en una muestra diluida de sangre total después de la adición de un agonista, como colágeno, ADP, péptido activador del receptor de trombina o ristocetina. El sistema permite medir la función de las plaquetas en sangre total, un medio más fisiológico que el PRP, aunque presenta inconvenientes similares a la agregación óptica.

VerifyNow[®] es un método facilitado técnicamente (*point of care*) de la agregación plaquetaria. La técnica mide la capacidad de las plaquetas para aglutinar bolitas recubiertas de fibrinógeno en sangre total cuando se estimulan con un agonista. Permite monitorizar el efecto de los bloqueantes de P2Y₁₂, como el clopidogrel.

Se puede analizar la reacción de liberación plaquetar mediante la determinación con métodos inmunológicos o radioinmunoensayo de sustancias liberadas por las plaquetas durante su activación, tales como ADP, serotonina, tromboxano A₂, β-tromboglobulina o factor plaquetario 4.

Debido a las limitaciones del tiempo de hemorragia, se han desarrollado nuevos métodos para analizar la función plaquetar, como el PFA-100, en el que la sangre citrada se hace pasar por un tubo capilar hasta una membrana de colágeno que contiene ADP o epinefrina, determinándose así el tiempo de obturación como una medida de la hemostasia global relacionada con las plaquetas (**fig. 4**). Se ha observado el alargamiento del tiempo de obturación (en segundos) en sujetos tratados con AAS (fundamentalmente en el cartucho con epinefrina), así como en pacientes con enfermedad de Von Willebrand.

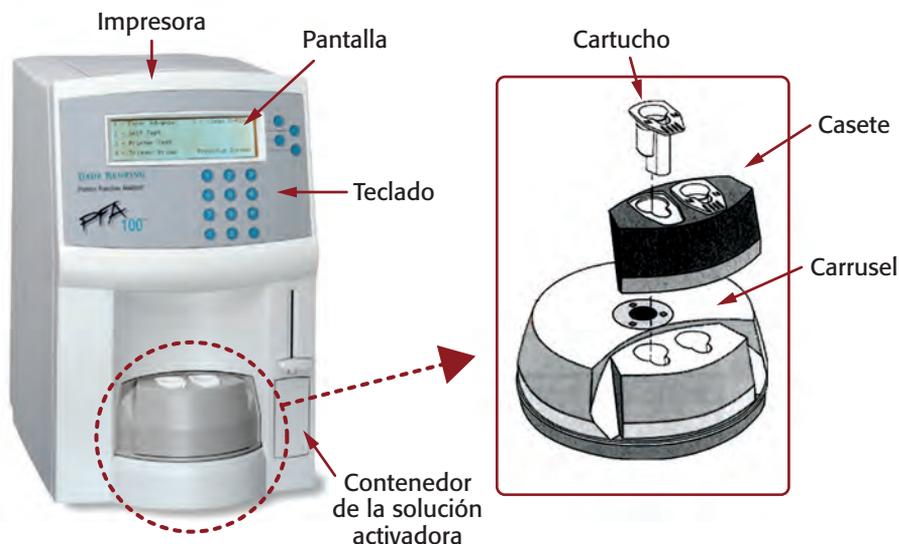
La *citometría de flujo* permite valorar la expresión de las glicoproteínas plaquetarias y también la secreción de los gránulos plaquetarios.

Mediante la determinación del *factor de Von Willebrand* se pueden analizar defectos cuantitativos o cualitativos. Incluye el test de RIPA (aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina), la determinación antigénica (FvW:Ag), la determinación funcional (FvW:RCof) y el análisis de multímeros por separación electroforética en gel de agarosa.

Pruebas para evaluar la coagulación (tabla II)

Preanalítica

Los estudios de coagulación requieren que la muestra se extraiga y procese de forma correcta. El tubo contiene un inhibidor de la coagulación, citrato sódico al 3,2%. La sangre se debe extraer por flebotomía, y si se obtiene de una vía, se deben descartar los primeros mililitros. La proporción con citrato debe ser 9:1, se debe invertir suavemente varias veces y almacenar de forma que se evite la degradación de los factores lábiles de la coagulación.



► **Figura 4.** Analizador de la función plaquetar (PFA-100®).

Tiempo de tromboplastina parcial activada

Esta prueba se utiliza para descartar anomalías en la vía intrínseca de la coagulación (véase *fig. 8, capítulo 25*). Se realiza añadiendo al plasma fosfolípidos, como la cefalina, y caolín (de ahí la antigua denominación de "tiempo de cefalina-caolín") e iones calcio, tras lo cual se anota el tiempo que tarda en establecerse el coágulo (**fig. 5**).

Se denomina tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) porque una superficie activadora inicia la activación del plasma y los fosfolípidos añaden una actividad de tromboplastina parcial equivalente al componente lipídico de las plaquetas.

La normalidad de esta prueba sugiere la ausencia de anomalías de los factores XII, XI, X, IX, VIII, V y II.

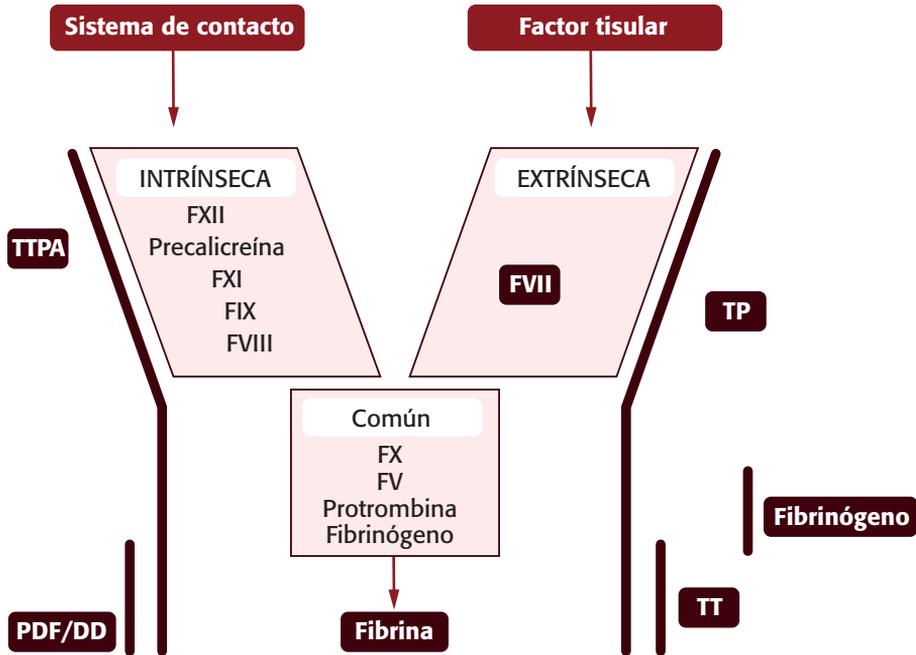
El TTPA se emplea para detectar la deficiencia de factores en la vía intrínseca (es muy sensible a los factores VIII y IX, por lo que es de utilidad para descartar

hemofilias A y B), para realizar el cribado de anticoagulante lúpico y la monitorización de la anticoagulación con heparina.

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) es una prueba que se utiliza para descartar anomalías en la vía extrínseca (véase *fig. 8, capítulo 25*). Se realiza añadiendo al plasma tromboplastina tisular e iones calcio, tras lo cual se anota el tiempo que tarda en establecerse el coágulo (**fig. 5**). Es sensible a las deficiencias de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII y X) y, por ello, es la prueba más empleada para la monitorización del tratamiento con anticoagulantes orales, que prolongan el TP (**tabla II**). Los valores se expresan en porcentajes de actividad, si bien en la monitorización de los anticoagulantes orales se emplea el cociente internacional normalizado (INR):

$$\text{INR} = (\text{TP paciente})^c / \text{TP control}$$



► **Figura 5.** Esquema de las pruebas que miden las diferentes vías de la coagulación.

DD: dímero D; PDF: productos de degradación de fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

El exponencial *c* representa el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina empleada en el laboratorio. Ello permite comparar los TP, independientemente de la tromboplastina empleada.

Tiempo de trombina y de reptilase

El tiempo de trombina (TT) se calcula añadiendo trombina diluida al plasma del paciente. Al no añadirse iones calcio, la reacción se debe de manera exclusiva a la presencia de la trombina añadida (**fig. 5**).

El alargamiento de esta prueba sugiere (**tabla II**):

- Aumento de la actividad antitrombínica del plasma; por ejemplo, presencia de heparina.
- Presencia de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) que

interfieren en la polimerización de la fibrina.

- Hipofibrinogenemia, cuando los niveles de fibrinógeno son inferiores a 80 mg/dl.
- Disfibrinogenemias.
- Presencia de inhibidores directos de trombina (dabigatrán).

El reptilase es un veneno de serpiente que libera fibrinopéptido A de la molécula de fibrinógeno y favorece su polimerización. Su efecto no es inhibido por la heparina, por lo que un TT alargado con reptilase normal sugiere la presencia de heparina en la sangre.

Determinación de fibrinógeno

El fibrinógeno es el precursor de la fibrina y puede ser determinado con mé-

todos funcionales o inmunológicos. En el método funcional se añade un exceso de trombina a una muestra de plasma diluido y se determina el tiempo de formación del coágulo (**fig. 5**). Un descenso de fibrinógeno se relaciona con alteraciones genéticas cuantitativas o cualitativas (hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia) o adquiridas (hepatopatía, coagulación intravascular diseminada).

Dosificación individual de factores de coagulación

Los factores de la coagulación pueden ser cuantificados de diferentes maneras, mediante instrumentos que permiten la detección automática del tiempo de formación de un coágulo de plasma:

- *Cuantificación de la actividad procoagulante:* para dosificar la actividad procoagulante, se utilizan plasmas conocidos, carentes de algunos de los factores, y se realiza un TTPA o un TP, según el factor a dosificar, mezclando el plasma carente con diferentes diluciones del plasma del paciente. Los resultados se expresan como unidades o porcentaje en relación con un *pool* de plasma normal. También se pueden emplear técnicas amidolíticas basadas en la liberación de un sustrato cromogénico que puede determinarse con sistemas automatizados.
- *Cuantificación por métodos inmunológicos:* para determinar la cantidad de molécula presente en plasma se utilizan ensayos inmunoenzimáticos de tipo ELISA (análisis de inmunoadsorción ligada a las enzimas), que han sustituido a los métodos tradicionales de inmunoprecipitación y electroforesis (método de Laurell). Los resultados se expresan, generalmente, en ng/ml.

Determinación del factor XIII

El factor XIII induce polimerización de la fibrina, generando un coágulo resistente a la desnaturalización por urea o ácido acético. La prueba de estabilización del coágulo o estabilización de la fibrina se basa en la recalcificación de un plasma al que se añade urea 5M y la estabilidad se determina a las 24 horas de la incubación. Cuando existe una deficiencia de factor XIII, se disuelve precozmente el coágulo al que se añadió la urea. También se puede determinar la concentración de factor con técnicas de espectrofotometría.

Determinación de inhibidores de la coagulación

Cuando la anomalía en la coagulación (alargamiento del TP o del TTPA) es causada por un inhibidor, se realizan experimentos mezclando diferentes diluciones de plasma normal (1/2, 1/4, etc.). Si existe un inhibidor, el TTPA o el TP continuarán alargados tras la adición de plasma normal, mientras que si la alteración es una deficiencia de factores, los tiempos se corregirán con la mezcla de pequeñas cantidades de plasma normal. La neutralización del factor VIII puede ser dependiente del tiempo; la prueba requiere incubar a 37 °C durante 2 horas.

Determinación del antifactor Xa

Se emplea fundamentalmente para la valoración del efecto de las heparinas de bajo peso molecular. Se basa en la técnica de sustratos cromogénicos empleando un exceso de factor Xa. Con calibradores apropiados, puede ser de interés para monitorizar las concentraciones de anticoagulantes orales directos inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán).

Determinación de productos de degradación de fibrinógeno y dímero D

Los PDF y el dímero D (DD) son fragmentos de proteínas resultado de la acción proteolítica de la plasmina sobre el fibrinógeno y la fibrina, respectivamente. Estos fragmentos están asociados a la coagulación intravascular diseminada (CID) y también son de gran utilidad por su valor predictivo negativo en pacientes con tromboembolismo venoso (si no están aumentados, el diagnóstico de tromboembolismo es muy poco probable). En la actualidad, es posible su determinación cuantitativa o semicuantitativa con métodos inmunológicos muy sensibles, del tipo aglutinación de partículas de látex o ELISA (**fig. 5**). Los resultados se expresan, generalmente, en $\mu\text{g/ml}$ o ng/ml .

Pruebas de fibrinólisis

El método clásico de estudio de la fibrinólisis consiste en la observación del tiempo de disolución del coágulo sanguíneo o plasmático tras añadir calcio o trombina. Otra prueba es el tiempo de lisis de las euglobulinas, basado en observar el tiempo de disolución de la fracción euglobulínica, obtenida tras la precipitación del plasma en medio ácido. Dicha fracción está formada por el fibrinógeno, el plasminógeno y sus activadores, pero carece de los inhibidores.

Estas pruebas han sido sustituidas en la actualidad por métodos inmunológicos y cromogénicos que permiten cuantificar los componentes individuales del sistema fibrinolítico: plasminógeno, activador tisular del plasminógeno (tPA), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), alfa₂-antiplasmina e inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI).

Tromboelastografía

La tromboelastografía (TEG) permite la detección de cambios globales en la coagulación y la fibrinólisis empleando sangre total citratada. La modificación de la tromboelastometría rotacional (ROTEM) puede ser empleada en el quirófano para el manejo de la hemorragia. Las diferentes fases de la hemostasia se registran en una curva, que permite el seguimiento de los cambios hemostáticos que se producen durante la cirugía (**fig. 6**). Se ha empleado en la monitorización de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, hepática, trasplante hepático y trauma.

Test de generación de trombina

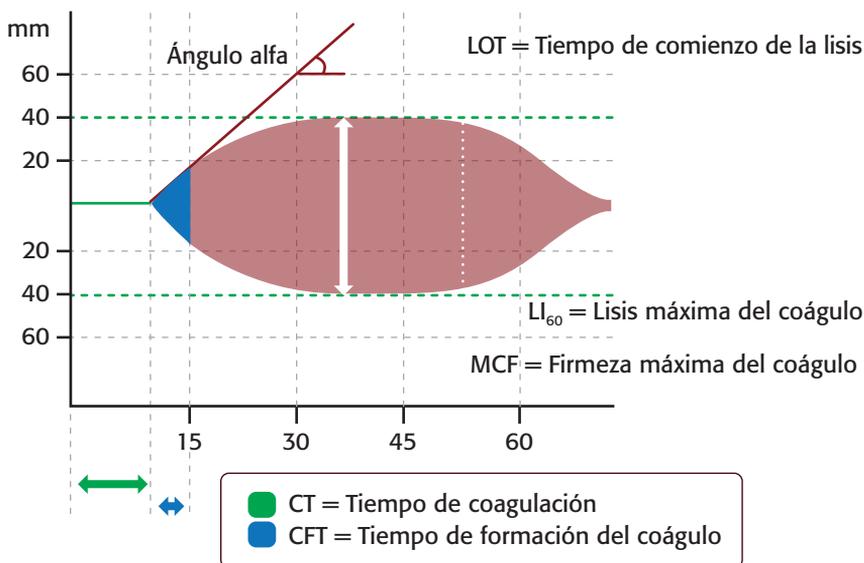
Es un método de valoración de la formación de trombina en plasma a través de sustratos cromogénicos o fluorogénicos. Se obtiene una curva de generación de trombina que puede aplicarse tanto a estados de hipocoagulabilidad como de hipercoagulabilidad.

Análisis molecular

El estudio molecular es esencial para confirmar el diagnóstico de las enfermedades hemorrágicas hereditarias. La caracterización genética se ve dificultada por la heterogeneidad de las mutaciones. Se ha utilizado la secuenciación de Sanger de los genes candidatos. La tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS) permite la investigación rápida y simultánea de múltiples genes.

EVALUACIÓN INICIAL DE UN PACIENTE CON SANGRADO

El estudio inicial de un paciente con sangrado requiere la realización de una sencilla batería de pruebas analíticas, cuyo resultado debe interpretarse siem-



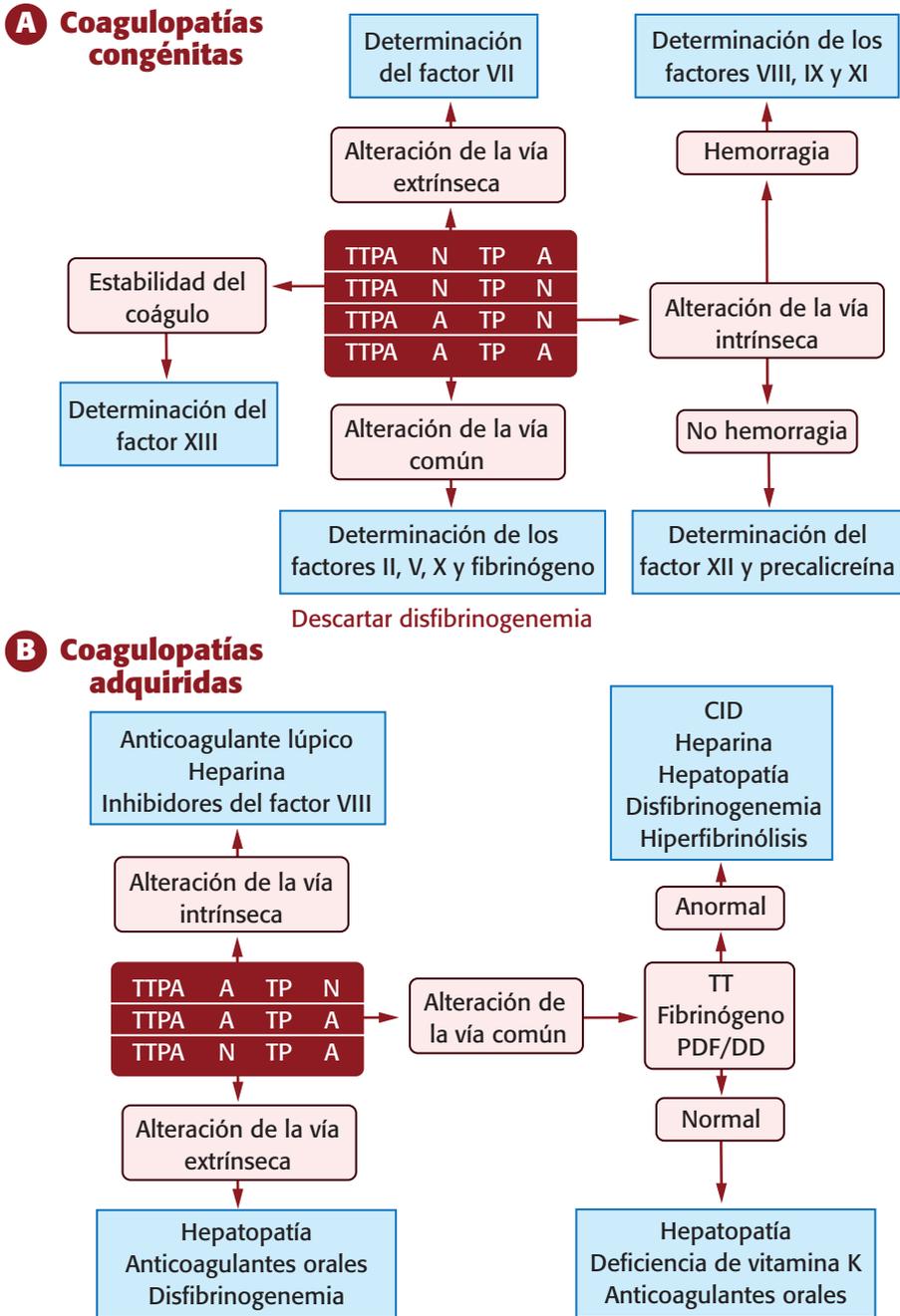
► **Figura 6.** Perfil de formación y lisis del coágulo obtenido por tromboelastometría rotacional (ROTEM).

pre en el contexto clínico del paciente (**tabla II**). Consiste en la realización de un recuento de plaquetas, TP, TTPA y fibrinógeno. Los resultados de estas pruebas establecerán un diagnóstico de presunción, que deberá ser confirmado con pruebas adicionales (por ejemplo, determinación del factor de Von Willebrand, agregación plaquetar, PFA-100).

- **Recuento de plaquetas.** De interés en el cribado de las alteraciones de la hemostasia primaria y en pacientes con trombocitopenia, CID y hepatopatías.
- **TP.** Mide la vía extrínseca. Alargado en la deficiencia de factores dependientes de vitamina K, deficiencia aislada del factor VII y en el tratamiento con anticoagulantes orales.
- **TTPA.** Mide la vía intrínseca. Alargado en deficiencias de los factores VIII, IX y XI, en la enfermedad de Von Willebrand y en tratamientos con heparina.

- **TP y TTPA anormales.** Presentes en la CID y en las hepatopatías. En caso de que la mezcla 1:1 de plasma del sujeto con plasma normal no produzca la normalización del TP y/o del TTPA, se deben investigar los inhibidores contra alguno de los factores de la coagulación. La deficiencia del factor VIII se asocia a hemofilia, enfermedad de Von Willebrand o presencia de inhibidores adquiridos contra dicho factor.
- **Fibrinógeno.** Disminuido en las hipofibrinogenemias y disfibrinogenemias, en las hepatopatías y en la CID.
- **PDF y DD.** Aumentados en la CID, en la hiperfibrinólisis, en los tratamientos trombolíticos y en las hepatopatías crónicas.

En la **figura 7** se muestra un algoritmo diagnóstico para el cribado de las coagulopatías congénitas y adquiridas.



► **Figura 7.** Algoritmo diagnóstico de las coagulopatías congénitas y adquiridas.
 A: alterado; CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; N: normal;
 PDF: productos de degradación del fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo
 de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

M. F. López Fernández, P. Marco Vera

Introducción. Púrpuras vasculares. Púrpuras plaquetarias. Enfermedad de Von Willebrand. Trombocitopenia y trombocitopatías adquiridas. Trombocitopenia inmune primaria. Trombocitopenias complejas

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la hemostasia primaria se dividen en dos grandes grupos: las de la pared vascular o púrpuras vasculares y las púrpuras plaquetarias.

Se entiende como púrpura la extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en la piel y/o el tejido celular subcutáneo. La morfología de las lesiones puede ser en forma de petequias o equimosis, y se deben diferenciar de los eritemas, que traducen un aumento del flujo capilar, y de las telangiectasias o dilataciones capilares.

PÚRPURAS VASCULARES

La sangre circula libremente por los vasos sanguíneos, que están tapizados por células endoteliales de los sistemas macrovascular, microvascular y sinusoidal. La pérdida de continuidad en este sistema cerrado conduce a la hemorragia. La naturaleza, las causas, las consecuencias y las aproximaciones terapéuticas de cada proceso son distintos. En este apartado se profundiza únicamente en aquellos procesos

hemorrágicos causados por debilitamientos no traumáticos de la pared vascular.

El diagnóstico del trastorno de la pared vascular generalmente se realiza ante el inicio de un cuadro hemorrágico leve, caracterizado por la aparición espontánea o tras mínimos traumatismos de púrpura petequiral, hematomas y/o equimosis, habiéndose descartado previamente la existencia de trombocitopenia o trombocitopatía. No se dispone de una prueba diagnóstica específica, y en estas situaciones el tiempo de hemorragia es normal o ligeramente alargado. Dado que los trastornos responsables de estas alteraciones no son estrictamente hematológicos, nos referiremos a ellos muy brevemente.

Vasculopatías hereditarias

Pueden ser debidas a enfermedades del tejido conjuntivo o a malformaciones vasculares.

Síndrome de Ehlers-Danlos

Es un trastorno del tejido conjuntivo causado por anomalías en los genes que

codifican diferentes subtipos de colágeno. En su mayoría tienen una herencia autosómica dominante. La tendencia hemorrágica parece ser debida a la adhesión defectuosa de las plaquetas al colágeno subendotelial, que es anómalo. El cuadro clínico se caracteriza por: hiperelasticidad cutánea, laxitud ligamentosa y articular, piel atrófica como "papel de fumar" y hemorragias dérmicas, preferentemente hematomas. En el subtipo 4, debido a un fallo en el colágeno de tipo III, está afectado el árbol arterial y los pacientes padecen hemorragias graves que se asocian a una alta morbimortalidad, en parte debida a la ausencia de tratamiento, que suele limitarse a la ligadura del vaso.

Otros trastornos congénitos

El síndrome de Marfan, el pseudoxantoma elástico y la osteogénesis imperfecta son otros desórdenes del colágeno de la pared vascular que pueden cursar con púrpura cutánea u otras manifestaciones hemorrágicas generalmente leves.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler

Es un trastorno de herencia autosómica dominante ocasionado por mutaciones de los genes de la endoglinina o de la ALK-1 (*activin receptor-like kinase type 1*) que codifican proteínas de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$) y que ocasionan displasia vascular, con adelgazamiento de la pared capilar, ausencia de pericitos y dilatación de capilares y vénulas formando telangiectasias.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) tiene un carácter familiar, se inicia en la infancia y progresa lentamente a lo largo de la vida. Cursa con la aparición de neoformaciones telangiect-

tásicas, hemangiomas cutáneos o mucosos y fistulas arteriovenosas (FAV). Las telangiectasias son lesiones puntiformes de color rojo violáceo, de 1-5 mm de diámetro, que desaparecen con la vitropresión, lo que las diferencia de las púrpuras petequiales. La rotura de las dilataciones capilares da lugar a las manifestaciones clínicas de la THH, fundamentalmente epistaxis y hemorragias digestivas. La localización de las lesiones suele ser la mucosa oral, la piel de la cara y el tronco, los pulpejos de los dedos, la conjuntiva, las vías urinarias, el tubo digestivo y el tracto respiratorio. Son características las localizadas en los labios, la lengua y el sistema gastrointestinal, pero pueden aparecer en cualquier órgano o tejido. Las FAV se localizan en el hígado, los pulmones y el sistema nervioso central (SNC). Este cuadro se asocia en ocasiones a la enfermedad de Von Willebrand (EvW).

La analítica es normal, salvo por la presencia de anemia ferropénica en caso de sangrados repetidos.

El tratamiento es sintomático, y puede utilizarse la electrocoagulación, la embolización o el abordaje quirúrgico en los casos de hemorragias graves o grandes lesiones pulmonares. A veces la administración de andrógenos puede aliviar la sintomatología hemorrágica. Si los pacientes desarrollan anemia ferropénica, se debe administrar hierro.

Vasculopatías adquiridas

Las púrpuras vasculares inmunopáticas, que aparecen sobre todo en niños y cuyo representante más genuino es la púrpura anafilactoide de Schönlein-Henoch, son secundarias a una reacción inmunoalérgica caracterizada por una inflamación aguda de pequeños vasos, que da lugar a episodios fulminantes de exantema purpúrico asociado a dolor cólico abdominal, artritis y nefritis.

Los factores desencadenantes más frecuentes con los que se ha relacionado esta reacción inflamatoria son las infecciones (por estreptococos del grupo A y micobacterias), los alimentos y los fármacos (antibióticos, antihistamínicos, barbitúricos, etc.).

El estudio de la pared vascular demuestra la existencia de una vasculitis leucocitoclástica con infiltrado inflamatorio perivascular. En los casos que se acompañan de nefritis, es frecuente demostrar la existencia de una glomerulonefritis focal y segmentaria con depósitos de inmunoglobulina (Ig) A en la membrana basal y en el mesénquima glomerular, lo que apoya la hipótesis de que se trate de una enfermedad por inmunocomplejos.

La enfermedad suele tener un comienzo brusco, caracterizado por fiebre y malestar general, a los que siguen la clínica cutánea, artralgias, dolor de tipo cólico con diarrea mucosanguinolenta o melenas, y hematuria, que puede evolucionar a síndrome nefrótico o nefrítico. La púrpura consiste en lesiones lenticulares con relieve papuliforme sobre una base inflamatoria, que le da una singularidad con respecto a otras púrpuras. Las lesiones purpúricas tienen una distribución peculiar, casi simétrica, en la cara de extensión de las extremidades y en las nalgas; también puede afectar al abdomen, pero son poco frecuentes en la cara y el tórax. Las manifestaciones digestivas son usuales en los niños, y las renales pueden aparecer tardíamente y ocasionar proteinuria e insuficiencia renal. La enfermedad cursa en brotes que pueden ser únicos o múltiples.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la trombocitopenia inmune primaria (PTI), pero la ausencia de trombocitopenia y el carácter inflamatorio de las lesiones purpúricas permiten diferenciarlas fácilmente.

El pronóstico es benigno, con resolución del cuadro antes de 6 meses, salvo los raros casos que evolucionan hacia la nefritis crónica o periarteritis nudosa. El tratamiento consiste en reposo, y no es necesaria la administración de ningún fármaco, si bien en cuadros graves están indicados los corticoesteroides (0,25 mg/kg/día durante 1-2 semanas) y, si no hubiese respuesta, agentes inmunosupresores.

Otros trastornos adquiridos que pueden cursar con alteraciones vasculares que favorecen la aparición de hemorragias cutáneas son:

- *Púrpura escorbútica*: producida por deficiencia de vitamina C, necesaria para la conversión de prolina a hidroxiprolina y la estabilización de la estructura helicoidal del colágeno, y que se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular. Se corrige fácilmente con vitamina C. La lesión patognomónica consiste en una hemorragia perifolicular en torno a cabellos individuales deformados con forma de sacacorchos.
- *Púrpura senil de Bateman o púrpura atrófica o actínica*: de naturaleza benigna, aparece en el dorso de las manos y en las piernas de personas de edad avanzada o en sujetos con enfermedades del tejido conjuntivo, por atrofia del perivascular y exposición al sol.
- *Púrpura por exceso de ingesta de corticoesteroides*: debida probablemente a un defecto en la síntesis de colágeno y a una disminución en la fagocitosis de los hematíes. También se da en el síndrome de Cushing.
- *Púrpuras infecciosas de origen multifactorial*: suelen presentar distintos tipos de lesiones hemorrágicas, incluyendo máculas purpúricas, pápulas, bullas hemorrágicas e incluso

púrpuras extensas con infartos cutáneos.

- *Púrpuras mecánicas*: como la púrpura facticia, provocada por autolesiones en zonas accesibles, o la púrpura ortostática, que se observa en el tercio inferior de las piernas o en las conjuntivas de individuos con fragilidad capilar tras permanecer muchas horas de pie, o en relación con la tos. El tratamiento consiste en administrar vitamina C o P (citrina) o calcio, y el tratamiento psiquiátrico correspondiente en la púrpura facticia.
- *Púrpuras idiopáticas*: desconocemos su posible etiología; en ellas se engloban la púrpura simple, la idiopática pigmentada y la anular telangiectásica.
- *Púrpura por autoinmunización eritrocitaria o púrpura de Gardner-Diamond*: suele aparecer en mujeres neurolábiles, tras un episodio hemorrágico inicial localizado en la piel o en las mucosas debido a algún traumatismo.
- *Púrpura autoinmune por hipersensibilidad al ácido desoxirribonucleico (ADN)*: el tratamiento es la cloquina.
- *Púrpura secundaria a fármacos*: estos actúan como haptenos, favoreciendo el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad. Ceden con la retirada del agente y la administración de esteroides.
- *Púrpuras asociadas a disproteinemias*: como la púrpura hiperglobulinémica de Waldenström o la asociada a crioglobulinemia mixta. Además de la angiopatía por infiltración vascular, se suman otros mecanismos como la trombocitopenia por infiltración medular, la trombocitopatía por estar las plaquetas recubiertas de Ig y las coagulopatías, al dismi-

nuir la actuación de los factores X, II y I en presencia de la paraproteína.

PÚRPURAS PLAQUETARIAS

Los trastornos hemorrágicos de la hemostasia primaria se clasifican en: defectos cuantitativos o trombocitopenias, en los que existe una disminución del número de plaquetas, y defectos cualitativos o trombocitopatías, en los que el trastorno afecta a la función de las plaquetas. La etiología de estas alteraciones puede ser hereditaria o adquirida. Los trastornos más frecuentes son las trombocitopenias.

Se habla de trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas en sangre periférica es inferior a $100 \times 10^9/l$. La trombocitopenia puede deberse a un defecto en la producción (trombocitopenias centrales), a un trastorno de la distribución o aumento de la destrucción (trombocitopenias periféricas), o, más raramente, a un efecto dilucional. Mientras que las trombocitopenias centrales cursan generalmente con una disminución de los megacariocitos medulares, en el caso de las periféricas siempre se encuentra un número normal o aumentado de los mismos en el estudio medular.

Conviene recordar, antes de estudiar los diferentes tipos de trombocitopenia, la posibilidad de encontrarnos con seudotrombocitopenias o falsas trombocitopenias en el caso de que el recuento de plaquetas se realice por aparatos electrónicos, los cuales no son capaces de discernir los agregados plaquetarios (como los que pueden aparecer si se extrae la sangre con ácido etilendiaminotetracético [EDTA]) (fig. 1), ni las plaquetas gigantes, como las existentes en la anemia megaloblástica y el satelitismo plaquetario, en el que las plaquetas se adhieren a los leucocitos, motivos todos ellos que justifican la comprobación de las trombocitopenia mediante el microscopio.

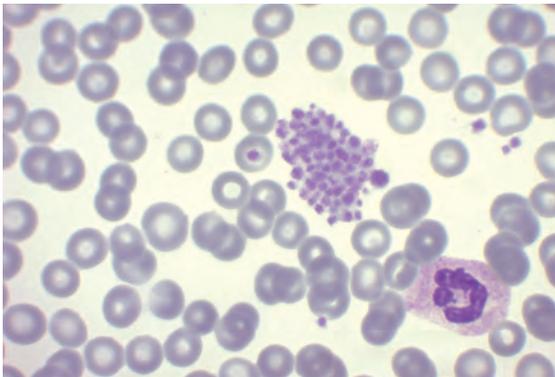
Trombocitopenias hereditarias

En este grupo se engloban un conjunto heterogéneo de trastornos hereditarios, difíciles de clasificar, en los que diferentes mutaciones genéticas condicionan una disminución de los megacariocitos, o una trombopoyesis ineficaz, o alteraciones estructurales de las plaquetas.

- *Trombocitopenia amegacariocítica congénita*. Es una alteración que se hereda de forma autosómica recesiva y que se caracteriza por la presencia de una trombocitopenia grave al nacer, que evoluciona a una pancitopenia y, finalmente, a una aplasia medular grave. Los pacientes afectados tienen una alteración en el gen *c-Mpl*, que codifica el receptor de la trombopoyetina, y ello determina una falta de función de la misma con la consiguiente disminución en el número

de megacariocitos. El tratamiento recomendado es el trasplante de médula ósea (TMO) alogénico, previo análisis de la capacidad de formación de colonias megacariocíticas en los familiares. Es de suma importancia diferenciar este proceso de las diferentes trombocitopenias inmunes.

- *Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radioulnar*. Es otro trastorno familiar, en el que se asocia un fallo de la médula ósea con alteraciones esqueléticas (véase capítulo 10). Si la trombocitopenia es sintomática, requiere TMO alogénico.
- *Trombocitopenia con ausencia de radio*. Se observa una trombocitopenia grave con hipomegacariocitopoyesis y osteodisgenesia, principalmente con aplasia de radios bilateral, aunque pueden estar presentes otras alteraciones esqueléticas (fig. 2). La diátesis hemorrágica



► **Figura 1.**

Seudotrombocitopenia. Se observan plaquetas agregadas por el anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA).



► **Figura 2.**

Trombocitopenia con ausencia de radio.

puede ser grave al nacer, pero tiende a disminuir en la edad adulta.

- **Síndrome de Wiskott-Aldrich.** Es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, caracterizado por trombocitopenia moderada o grave con plaquetas pequeñas y una predisposición a infecciones y eccemas debido a una deficiencia inmune. El número de megacariocitos es normal. La función plaquetaria muestra hipoagregación con difosfato de adenosina (ADP), colágeno y epinefrina, y las plaquetas tienen un número reducido de gránulos densos. Las infecciones bacterianas, los procesos malignos y las hemorragias son las principales causas de mortalidad. La profilaxis antibiótica, las Ig, la esplenectomía y el TMO incrementan las expectativas de vida y son las modalidades terapéuticas más utilizadas.
- **Síndromes de May-Hegglin, Fechtner, Sebastian y Epstein.** Constituyen un grupo de trastornos de herencia autosómica dominante debidos a la alteración de un gen conocido como *MYH9* y localizado en el cromosoma 22q12-13. El cuadro clínico se caracteriza por: trombocitopenia con plaquetas gigantes y grandes cuerpos de Döhle u otras inclusiones en neutrófilos, eosinófilos y algunos monocitos, pérdida de audición, nefritis y cataratas. La gravedad de la diátesis hemorrágica es muy variable, y las transfusiones de plaquetas constituyen la mejor opción terapéutica.
- **Síndrome de DiGeorge.** Es otra macrotrombocitopenia heredada de forma autosómica dominante, consecuencia de una microdelección en el cromosoma 22q11.2. Entre las características fenotípicas se encuentran anomalías cardíacas, dificultad en el aprendizaje, insuficiencia ve-

lofaríngea, inmunodeficiencia, dismorfia facial e hipoplasia tímica.

Trombocitopatías hereditarias

En este grupo se engloban los defectos hereditarios que condicionan una alteración del funcionalismo plaquetar. Se clasifican en: 1) defectos de la membrana plaquetar; 2) defectos de los gránulos plaquetares, y 3) defectos de la liberación o secreción primarios.

Defectos de la membrana plaquetar

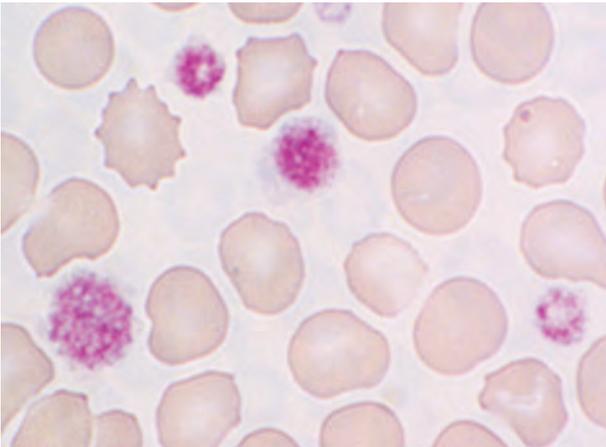
Las alteraciones de las glicoproteínas (GP) de la membrana plaquetar condicionan defectos en la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso, también conocidos como trastornos de la adhesión, o, en la interacción plaqueta-plaqueta, trastornos de la agregación. En los trastornos de la adhesión están incluidos el síndrome de Bernard-Soulier y la EvW. En esta última se producen también alteraciones en la hemostasia secundaria, por lo que la trataremos de forma individualizada más adelante. En los defectos de la agregación, se encuadran la trombostenia de Glanzmann y la afibrinogemia congénita.

- **Síndrome de Bernard-Soulier.** Es una enfermedad rara, que se hereda con carácter autosómico recesivo, causada por alteraciones en algunos de los cuatro genes que codifican las cadenas de las GP Ib alfa y beta, y la GP IX, lo que determina la ausencia del complejo glicoproteico GP Ib/IX/V. Ello condiciona una reducción de la adhesión de las plaquetas al subendotelio de la pared del vaso, y una disminución de la sensibilidad de las plaquetas a la ristocetina. La enfermedad cursa con

trombocitopenia y plaquetas de gran tamaño, de las cuales son gigantes ($> 3,5 \mu\text{m}$) entre el 30% y el 80% (fig. 3). El tiempo de hemorragia y las pruebas de función plaquetaria global (PFA-100) están prolongados y se observa una hipoagregación plaquetar en presencia de ristocetina que no se normaliza con la adición de plasma normal o factor de Von Willebrand (FvW). La agregación inducida por ADP, epinefrina y colágeno es normal. El cuadro clínico se caracteriza por hemorragias mucocutáneas graves, sobre todo en las formas homocigotas, en las que suele existir consanguinidad familiar. El tratamiento consiste en medidas locales y en el uso juicioso de los concentrados de plaquetas, ya que pueden aparecer isoanticuerpos con especificidad por la GP Ib. Los antifibrinolíticos, los corticoides, la 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina y el factor VII activado recombinante (rFVII_a) son otras posibles alternativas terapéuticas.

- *Trombastenia de Glanzmann*. Es un trastorno que se hereda con carácter autosómico recesivo, causado por la

ausencia del complejo GP $\alpha 2\text{b}\beta 3$, lo que impide la agregación plaquetar y la formación del tapón hemostático. La alteración se debe a mutaciones en los genes que codifican las dos subunidades de la GP $\alpha 2\text{b}\beta 3$ y que se localizan próximos entre sí en el cromosoma 17. Los pacientes presentan un alargamiento de PFA-100 con plaquetas normales en número y tamaño, y una ausencia de agregación plaquetaria tras su estimulación con ADP, trombina, colágeno y por epinefrina. Esto es debido a la imposibilidad de unión de las proteínas responsables de la interacción entre las plaquetas, el fibrinógeno, la fibronectina, la trombospondina y el FvW, con su receptor específico en la superficie plaquetar, la GP $\alpha 2\text{b}\beta 3$. La actividad procoagulante plaquetar es normal. Clínicamente, se caracteriza por la existencia de hemorragias mucosas (la epistaxis es muy frecuente) y graves episodios hemorrágicos postoperatorios. No es raro que estos pacientes desarrollen ferropenia, que obliga a iniciar tratamiento sustitutivo con hierro. Recientemente se han caracterizado diferentes variantes moleculares de



► **Figura 3.** Síndrome de Bernard-Soulier. Se aprecian plaquetas gigantes.

la trombostenia de Glanzmann que clínicamente no muestran diferencias entre ellas. Hasta hace pocos años el tratamiento estaba restringido a las transfusiones de plaquetas, los antifibrinolíticos y la DDAVP. Actualmente se ha demostrado la eficacia del rFVII_a para controlar los episodios hemorrágicos en estos pacientes.

Defectos de los gránulos plaquetarios

- *Deficiencia de almacenamiento de gránulos densos delta.* Se debe a una ausencia del contenido de ADP y serotonina en los gránulos densos. La alteración se hereda de forma autosómica dominante, y los pacientes afectados tienen una diátesis hemorrágica moderada que se asocia a un alargamiento de PFA-100. En los estudios de agregación se observa una hipoagregación en respuesta a epinefrina y colágeno, así como ausencia de la segunda onda de agregación inducida por ADP, con una respuesta normal al utilizar ácido araquidónico. Puede asociarse a otras enfermedades, como el síndrome de Hermansky-Pudlak, el albinismo oculocutáneo, el síndrome de Chédiak-Higashi o el de Wiskott-Aldrich.
- *Síndrome de la plaqueta gris.* Se hereda de forma autosómica dominante o recesiva, y se caracteriza por una incapacidad de las plaquetas para almacenar proteínas en los gránulos alfa, tales como factor 4 plaquetario (F4P), betatromboglobulina, F₁₂, trombospondina, fibronectina, factor V, cininógenos de alto peso molecular (HMWK) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La trombocito-

penia es moderada, y la ausencia de contenido en los gránulos alfa le confiere una apariencia típicamente gris en los frotis de sangre periférica. El PFA-100 suele ser prolongado, y la respuesta a los diferentes inductores variable, siendo generalmente normal la agregación en respuesta a ADP y epinefrina, y defectuosa al utilizar colágeno y trombina. Una característica de estos pacientes es la aparición precoz de mielofibrosis, que se atribuye a la incapacidad de los megacariocitos para almacenar PDGF. Los antifibrinolíticos y la DDAVP pueden ser de ayuda en los episodios hemorrágicos.

- *Trastorno plaquetario de Quebec.* Es una alteración autosómica dominante en la que se produce una proteólisis anormal de varias de las proteínas contenidas en los gránulos alfa, debido a un incremento del activador del plasminógeno tipo urocinasa plaquetar. Es característica de esta alteración la ausencia de agregación plaquetar inducida únicamente por la epinefrina. Los pacientes tienen trombocitopenia y la sintomatología hemorrágica aparece transcurridas de 12 a 24 horas de la lesión. No se observa respuesta a la transfusión de concentrados de plaquetas pero sí a los agentes antifibrinolíticos.

Defectos de la liberación o secreción

Los trastornos de la liberación del contenido de los gránulos se deben a: 1) defectos en la interacción de los agonistas (tromboxano A₂ [TxA₂], colágeno, ADP y epinefrina) con su receptor; 2) defectos en el metabolismo del fosfatidilinositol, incluidos los producidos en la movilización del calcio, y 3) alteracio-

nes en la síntesis del TxA_2 y en la vía del metabolismo del ácido araquidónico. Las más frecuentes son:

- *Defecto de la fosfolipasa A2.* Los agentes como el ADP, la epinefrina y el colágeno activan el sistema de las fosfolipasas, que separa el ácido araquidónico de los fosfolípidos. En caso de deficiencia de esta enzima, la agregación secundaria a ADP, colágeno y epinefrina está alterada, pero es normal para el ácido araquidónico o el tromboxano exógenos.
- *Defectos de la ciclooxigenasa.* Dan lugar a un cuadro similar al provocado por la ingesta de ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS acetila el sistema de la ciclooxigenasa plaquetaria y provoca una disminución del TxA_2 , lo que disminuye la agregación y la liberación plaquetaria. Estas plaquetas no agregan al ser estimuladas con ácido araquidónico, pero sí lo hacen al ser estimuladas con trom-

boxano generado por plaquetas normales. Tras la activación no se genera TxA_2 ni prostaglandina I_2 , y los pacientes presentan sintomatología hemorrágica y PFA-100 alargado.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Es la causa más frecuente de hemorragia hereditaria, siendo expresión de un trastorno cuantitativo y/o cualitativo de la proteína transportadora del factor VIII, conocida como factor de Von Willebrand. El FvW tiene una doble función: por una parte, interviene en la adhesión plaquetaria al subendotelio y, por otra, es el encargado de mantener los niveles de factor VIII circulante, al actuar como su molécula transportadora.

El estudio de la composición multimérica del FvW se usa para clasificar la EwW, y hasta la fecha se han descrito tres tipos con subtipos diferentes. Como puede verse en la **tabla I**, el tipo 1

Tabla I. Clasificación revisada de la enfermedad de Von Willebrand

Tipos/subtipos	Definición	Frecuencia
Tipo 1	Deficiencia parcial cuantitativa del FvW	70-80%
Tipo 2	Deficiencia cualitativa del FvW	= 20%
2A	↓ de la adhesión plaquetar dependiente del FvW, con ausencia de los multímeros de mayor tamaño	10-15%
2B	↑ de la afinidad del FvW por la glicoproteína Ib plaquetar	< 5%
2C	↓ de la adhesión plaquetar dependiente del FvW, sin deficiencia de los multímeros de mayor tamaño	Rara (¿?)
2N	↓ de la afinidad del FvW por el factor VIII	Rara
Tipo 3	Deficiencia completa del FvW	1-5/10 ⁶ habitantes

FvW: factor de Von Willebrand.

corresponde a una reducción parcial de los niveles circulantes de FvW que es estructuralmente normal; el tipo 2 engloba las formas conocidas como “variantes” de la enfermedad, pudiendo existir valores circulantes de FvW normales o reducidos; el tipo 3 es la forma grave de la enfermedad, con ausencia de FvW plasmático. El gen del FvW se localiza en el cromosoma 12. La anomalía frecuentemente responsable del tipo 3 de la EwW son las deleciones de su secuencia génica. La detección de esta secuencia pronostica la aparición de inhibidores contra el FvW en pacientes politransfundidos. Las formas variantes suelen corresponder a mutaciones puntuales en la secuencia del gen.

Al igual que en otros defectos de la hemostasia primaria y a diferencia de la hemofilia, las manifestaciones hemorrágicas más importantes se producen en las mucosas (epistaxis, gingivorragias y metrorragias). Las hemorragias musculares y articulares solo aparecen en el tipo 3, en el que, además, existen niveles muy bajos de factor VIII y corresponde a la forma clínica más grave. En el tipo 2, pese a la posible existencia de niveles elevados de FvW, al existir una anomalía cualitativa de la molécula, también pueden observarse complicaciones hemorrágicas graves.

La EwW debe sospecharse en pacientes con historia de diátesis hemorrágica localizada preferentemente en las mucosas y que tengan historia familiar positiva en parientes de ambos géneros. Entre los métodos de estudio de la EwW se encuentran los siguientes (**tabla II**):

- El PFA-100 suele estar alargado en los pacientes con EwW, aunque en ocasiones puede ser normal.
- El tiempo de protrombina (TP) será normal.
- El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) puede ser normal o

alargado, dependiendo del nivel circulante de factor VIII.

- La agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y epinefrina es normal.
- La aglutinación plaquetar con ristocetina está alterada. La ristocetina es un antibiótico que, al añadirse al plasma rico en plaquetas, produce una aglutinación de las plaquetas mediada por los multímeros de tamaño intermedio. A partir de esta prueba se ha desarrollado un método semicuantitativo, el análisis del cofactor de la ristocetina (FvW:RCo), en el que se analiza la aglutinación de plaquetas normales inducida por ristocetina en presencia de diluciones progresivas del plasma del paciente y se compara con un plasma de referencia.

Para una valoración completa de estos pacientes, además se requiere analizar:

- La actividad coagulante del factor VIII.
- El antígeno del FvW (FvW:Ag). En los tipos 1 y 3 está reducido o es indetectable.
- La actividad del FvW:RCo, ausente en los tipos 2 y 3 y reducida en el 1.
- El estudio de la estructura multimérica del FvW en geles de baja y alta resolución, junto con el nivel del FvW:Rco, determinan la clasificación de la anomalía.

Es aconsejable intentar clasificar a cada paciente dentro de los diferentes subtipos de EwW, ya que, además de facilitar el consejo genético, posibilita la correcta elección terapéutica (**tablas I y II, fig. 4**).

El tipo 1 se hereda con carácter autosómico dominante y se caracteriza por una disminución cuantitativa del FvW, con una estructura multimérica normal.

Tabla II. Diagnóstico fenotípico de la enfermedad de Von Willebrand¹

Tipo	1 ^{2,3}	2A	2B ⁴	2M	2N	3
Herencia	AD ⁵	AD	AD	AD	AR ⁶	AR
TH ⁷	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑↑
PFA-100 ⁸	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑↑
VIII:C ⁹	↓ o N	↓ o N	↓ o N	↓	↓↓	↓↓↓
FvW:Ag ^{10,11}	↓	↓ o N	↓ o N	↓	↓ o N	↓↓↓
FvW:RCo ¹²	↓	↓↓	↓ o N	↓↓	↓ o N	↓↓↓
FvW:CB ¹³	↓	↓↓	↓ o N	↓	N	↓↓↓
FvW:FVIII ¹⁴	N	N	N	N	Alterado	N
RIPA ¹⁵	↓	↓↓	↑	↓	N	↓↓
Multimérico	N	↓ MAPM ¹⁶	↓ MAPM	N	N	Ausencia

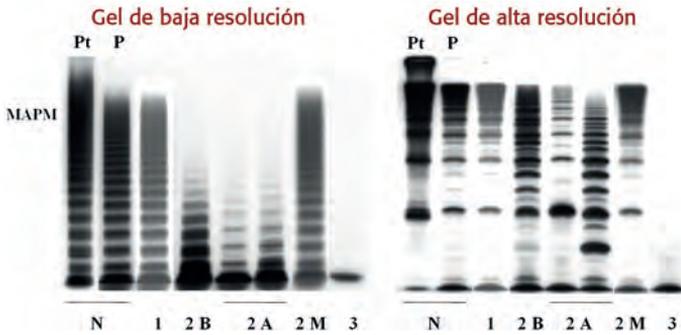
¹Para la exclusión de EvW se necesita una observación repetida de valores normales. ²Para el diagnóstico de EvW de tipo 1 confirmada se requiere la presencia de: historia familiar + historia personal significativa de hemorragia + pruebas de laboratorio compatibles. ³Se considera EvW de tipo 1 posible si hay pruebas de laboratorio compatibles + historia personal significativa o historia familiar de EvW de tipo 1. ⁴En la EvW 2B se observa frecuentemente trombocitopenia leve o moderada con de VPM y agregados plaquetares. ⁵AD: autosómica dominante. ⁶AR: autosómica recesiva. ⁷TH: tiempo de hemorragia. ⁸PFA-100: prueba de función plaquetaria utilizando cartuchos de colágeno/ADP y colágeno/epinefrina. ⁹VIII:C: actividad procoagulante del VIII. ¹⁰FvW:Ag: FvW antigénico. ¹¹El nivel de FvW:Ag en sujetos del grupo O es un 25% inferior al de otros grupos sanguíneos. ¹²FvW:RCo: actividad del FvW como cofactor de la ristocetina. ¹³FvW:CB: capacidad de unión de FvW al colágeno. ¹⁴FvW:FVIII: capacidad de unión del FvW al FVIII. ¹⁵Estructura multimérica del FvW: constituida por elementos de peso molecular bajo intermedio y alto. ¹⁶MAPM: multímeros del FvW de alto peso molecular.

El trastorno es debido a la incapacidad de las células endoteliales para liberar los oligómeros del FvW.

El tipo 2 se hereda también de manera autosómica dominante y, menos frecuentemente, recesiva, y se caracteriza por ser una deficiencia cualitativa. Tanto el subtipo 2A como el 2M presentan una disminución de la adhesividad plaquetar, pero el 2A con ausencia selectiva de los multímeros de alto peso molecular (MAPM), mientras que el 2M los conserva. El subtipo 2B se caracteriza por un

aumento de afinidad del FvW por su receptor plaquetar dependiente, la Gp Ib. Finalmente, el subtipo 2N se debe a una disminución de la afinidad del FvW por el factor VIII.

El tipo 3, con herencia autosómica recesiva, es la forma más grave y menos frecuente de EvW. En el plasma no se detecta FvW:Ag, la actividad coagulante del factor VIII está muy disminuida (1-10%) y la actividad de FvW:RCo está totalmente ausente. Estos pacientes experimentan hemorragias graves, incluso hemartro-



► **Figura 4.** Clasificación revisada de la enfermedad de Von Willebrand. Análisis multimérico del factor de Von Willebrand (FvW). Puede observarse cómo en el sujeto normal el FvW plaquetario (Pt) contiene multímeros de alto peso molecular (MAPM) de mayor tamaño que los presentes en el plasma (P). En el tipo 2B los MAPM pueden encontrarse tanto ausentes como presentes. (Tomado de Batlle *et al.* Classification of VWD. En: Von Willebrand's disease: basic and clinical aspects. Con autorización de Wiley-Blackwell).

sis de forma similar a los pacientes con hemofilia. Los padres son heterocigotos para la enfermedad, no suelen presentar manifestaciones hemorrágicas y sus pruebas de laboratorio son casi normales.

El estudio genético del FvW puede ayudar en el diagnóstico. Las mutaciones en los tipos 1 y 3 se presentan de forma dispersa a lo largo de todo el gen. Las correspondientes a la EvW 2A también muestran cierta dispersión. Por el contrario, los restantes tipo 2 se suelen agrupar en determinadas áreas de dicho gen.

Existe un trastorno plaquetario hereditario, denominado *seudoenfermedad de Von Willebrand* o también *enfermedad de Von Willebrand plaquetar*, que se asemeja a la EvW de tipo 2B, distinguiéndose de esta variante por que en la seudo-EvW la hiperafinidad es del receptor plaquetar dependiente de la GP Ib por el FvW. La consecuencia de este defecto es también la pérdida de MAPM. La administración de DDAVP puede causar trombocitopenia tanto en la EvW de tipo 2B como en la seudo-EvW. En el primer caso, debido a que los multímeros anómalos liberados se unen a las plaquetas, y en el segundo,

a que las plaquetas anómalas fijan los multímeros normales liberados.

Existen también alteraciones adquiridas del FvW con fenotipos similares a los descritos en la forma hereditaria en sujetos sin historia personal o familiar, asociadas a diferentes procesos. Estos cuadros se denominan *enfermedad de Von Willebrand adquirida* o *síndrome de Von Willebrand*, y son debidos a la presencia de anticuerpos anti-FvW o a su absorción a la superficie de los linfocitos en los síndromes linfoproliferativos, a gammopatías de significado incierto, a la degradación proteolítica del FvW en síndromes mieloproliferativos crónicos o a causas mecánicas en la estenosis aórtica grave.

Tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand

El tratamiento consiste en aumentar los niveles funcionales o en reponer la proteína deficitaria. La elección del tratamiento depende del tipo de EvW:

- Los *antifibrinolíticos en altas dosis* (ácido tranexámico 20 mg/kg/8 ho-

ras por vía oral, intravenosa o de uso tópico) son un recurso útil en los episodios hemorrágicos, especialmente en las hemorragias mucosas y orales. No deben utilizarse en pacientes con hematuria.

- La *DDAVP* es un derivado de la vasopresina que libera FvW de los depósitos endoteliales y produce un aumento tanto del FvW como del factor VIII que dura varias horas. El tratamiento se inicia con *DDAVP* en dosis de 0,3 µg/kg por vía intravenosa repitiendo a las 12 horas. También puede emplearse por vía intranasal (300 mg en adultos y 150 mg en niños). Tras las primeras dosis no se debe volver a administrar hasta pasadas 24 o 48 horas, porque su perfusión produce un agotamiento de los depósitos. Es útil, sobre todo, en el tipo 1. En las deficiencias de los tipos 2 y 3 tiene escaso o ningún efecto, e incluso está contraindicado en el tipo 2B y en la pseudo-EvW, al inducir trombocitopenia por desencadenar agregación plaquetaria.
- *Tratamiento sustitutivo* empleando concentrados purificados de factor VIII/FvW inactivados viralmente y en un futuro próximo con concentrados de FvW recombinante. El crioprecipitado en la actualidad se encuentra en desuso. Las dosis dependerán del concentrado utilizado y de los niveles plasmáticos deseados en función de la circunstancia clínica (> 20% en hemorragia leve, > 80% en la grave o en cirugía mayor). En algunas hemorragias graves en el tipo 3 puede ser de ayuda la administración de concentrados plaquetares. En el tipo 3 con presencia de aloanticuerpos, la administración de concentrado de FvW puede desencadenar reacciones anafilácticas graves. En estos casos

puede ser de utilidad la administración del rFVII_a. Ante pacientes con deficiencia de tipo 1 que requieran cirugía menor puede ser suficiente la administración de *DDAVP* y un antifibrinolítico para poder llevarla a cabo. Las intervenciones de cirugía mayor requieren, por el contrario, tratamiento sustitutivo preoperatorio y postoperatorio.

TROMBOCITOPENIAS Y TROMBOCITOPATÍAS ADQUIRIDAS

Defectos de producción. Trombocitopenias centrales

En estos casos, existe un fallo en la producción de plaquetas por parte de la médula ósea ("central"), aunque la vida media de las plaquetas en la sangre periférica suele ser normal (7-9 días). La insuficiencia medular puede estar ocasionada por trastornos que afectan globalmente a la hematopoyesis o específicamente a la trombopoyesis (**tabla III**). Entre los primeros hay que considerar a su vez las enfermedades en las que existe una ausencia o disminución en el número de células madre hematopoyéticas (por ejemplo, la aplasia medular) y aquellas en las que el trastorno patogénico es la hematopoyesis ineficaz (por ejemplo, los síndromes mielodisplásicos). En los trastornos hipoproliferativos, la masa total de megacariocitos está disminuida; su etiopatogenia, clínica y tratamiento han sido discutidos extensamente en otros capítulos (*véase capítulo 9*). En los trastornos displásicos, la masa de megacariocitos es normal, pero existe una producción anómala de las plaquetas (trombopoyesis ineficaz). En este grupo podemos incluir las trombocitopenias asociadas a la anemia megaloblástica, los síndromes mielodisplásicos, etc. El

Tabla III. Causas de trombocitopenia

Defectos de producción	Distribución anómala	Incremento de la destrucción
<p>Global. Hipoplasia Aplasia medular Infiltración tumoral Citostáticos, radiaciones</p> <p>Global. Displasia Hematopoyesis ineficaz Déficit de ácido fólico-B₁₂ Síndromes mielodisplásicos</p> <p>Afectación aislada de megacariocitos PTA adquirida Trombocitopenia refractaria Infecciones, enolismo</p>	<p>Esplenomegalia</p>	<p>No inmune PTT/SHU HELLP CID Sepsis</p> <p>Inmune PTI</p> <p>Secundaria Fármacos Síndromes mieloproliferativos Enfermedad autoinmunes PT materno-fetal PT transfusional</p>

CID: coagulación intravenosa diseminada; HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia; PT: púrpura trombocitopénica; PTA: púrpura trombocitopénica adquirida; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

tratamiento de este tipo de trombocitopenia es el de la enfermedad de base.

La disminución aislada de megacariocitos ocurre en la púrpura trombocitopénica amegacariocítica adquirida. También puede ser debida a infecciones o al consumo de alcohol o de ciertos fármacos, tales como estrógenos, diuréticos tiazídicos, etc. (**tabla III**).

En el recién nacido se puede producir una hipoplasia de megacariocitos secundaria a infección por rubéola durante el periodo intrauterino o por consumo materno de diuréticos tiazídicos.

Es conocido que el bazo actúa como reservorio de plaquetas; por tanto, el aumento en el tamaño de este órgano, o esplenomegalia, puede acompañarse de un incremento en el número de plaquetas almacenadas y de una disminución de las circulantes. Si el funcionamiento de la médula ósea es normal, esta reducción del número de plaquetas circulan-

tes no suele asociarse a trastornos hemorrágicos, y en algunos procesos como los síndromes mieloproliferativos, una esplenomegalia puede incluso acompañarse de trombocitosis. Entre las enfermedades que pueden cursar con esplenomegalia y trombocitopenia podemos citar la esplenomegalia congestiva, el linfoma, la enfermedad de Gaucher, etc.

Incremento en la destrucción

Habitualmente las plaquetas son destruidas en los órganos periféricos a un ritmo que permite que la médula ósea las reponga sin que se altere el mecanismo homeostático. Sin embargo, en determinadas circunstancias la destrucción periférica es tan acelerada y la vida media plaquetaria es tan corta que, pese a una función medular normal, se produce una disminución en los recuentos plaquetares.

Las causas más frecuentes son:

- Secuestro y destrucción de plaquetas recubiertas por anticuerpos antiplaquetas, por parte del sistema monocito-macrófago (trombocitopenias inmunes).
- Consumo de plaquetas en la coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU).
- Rotura plaquetaria por superficies endoteliales dañadas (vasculitis) o por secuestro y destrucción (síndrome de Kasabach-Merritt o hemangioma cavernoso).
- Cardiopatía congénita o adquirida, catéteres, prótesis o derivación cardiopulmonar.

La destrucción de plaquetas se asocia a:

- Aumento del número de megacariocitos medulares que tratan de compensar esta destrucción acelerada.
- Tamaño normal del bazo.
- Disminución de la vida media plaquetaria.
- Presencia de plaquetas gigantes en el frotis de sangre periférica.

En este apartado nos referiremos exclusivamente a la destrucción plaquetaria de origen inmune (**tabla III**).

Trombocitopenias aloinmunes

Las plaquetas tienen varios sistemas antigénicos capaces de estimular la producción de anticuerpos, como los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA y algunos del sistema ABO; junto a estos antígenos, compartidos con otras células del organismo, las plaquetas presentan antígenos específicos

denominados PLA, que se encuentran localizados en determinados epítopes de la GP IIIa. En la superficie plaquetaria también podemos encontrar receptores Fc capaces de unir la membrana plaquetaria con complejos inmunes circulantes.

Como resultado de la unión de los anticuerpos a la superficie de las plaquetas, éstas son retiradas más rápidamente de la circulación por células del sistema monocito-macrófago. Algunos anticuerpos, como los anti-HLA o los complejos anticuerpo-fármacos, son capaces de fijar complemento y producir directamente la destrucción plaquetaria.

Trombocitopenia neonatal

La mayoría de los casos de trombocitopenia en recién nacidos no son de origen inmune, sino que aparece en niños muy enfermos, a menudo prematuros, que presentan sepsis o CID.

En algunos casos las plaquetas de la madre carecen del antígeno plaquetario PLA-1, lo que da lugar a un síndrome similar a la eritroblastosis fetal, en el que el paso de plaquetas PLA-1+ del niño a la madre produce la aparición de anticuerpos antiplaquetarios en la madre (púrpura neonatal isoimmune). Las plaquetas recuperan los niveles normales a los 13-28 días, que es el tiempo en que los anticuerpos anti-PLA-1 procedentes de la madre empiezan a desaparecer. En estos casos, la madre es el donante ideal, pues sus plaquetas carecen del antígeno PLA-1.

Otra posible causa de trombocitopenia neonatal es la debida al paso de anticuerpos antiplaquetarios presentes en madres con trombocitopenias inmunes al feto por vía transplacentaria durante el embarazo. El tratamiento del recién nacido con trombocitopenia grave o hemorragias incluye los esteroides, la transfusión de plaquetas y la exanguinotransfusión. Se ha preconizado el tratamiento

preventivo de la madre con corticoesteroides o Ig en dosis altas en las últimas 2 semanas del embarazo. En estas situaciones se ha de valorar la realización de una cesárea en lugar del parto por vía vaginal para evitar hemorragias intracra-neales en el recién nacido.

Púrpura postransfusional

Dado que el 1-2% de la población carece del antígeno PLA-1 en la superficie de sus plaquetas, estas personas pueden ser sensibilizadas al transfundirse sangre PLA-1+. Esta sensibilización es similar a la que ocurre con antígenos eritrocitarios poco comunes (por ejemplo, Kell, Duffy, etc.). Las manifestaciones clínicas son mínimas, y el único problema es la rápida destrucción de las plaquetas transfundidas.

En ocasiones, estos pacientes, sobre todo las mujeres multíparas, desarrollan trombocitopenias profundas a los 7-10 días de la transfusión. El mecanismo de esta trombocitopenia no es conocido, y se especula con que el antígeno PLA-1 transfundido se fija a la superficie de las plaquetas negativas y estas son destruidas por el sistema monocito-macrófago. La situación se normaliza a los 10-14 días, una vez aclarado el antígeno circulante.

Trombocitopenia inducida por fármacos

Numerosos fármacos pueden causar trombocitopenia por tres mecanismos: 1) debido a una supresión de la hematopoyesis por toxicidad medular, siendo el ejemplo más claro la quimioterapia; 2) debido a una reacción idiosincrásica del agente que da lugar a una aplasia medular; 3) menos frecuentemente, debido a una supresión selectiva de la producción plaquetar, como se observa con la anagrelida, y 4) por mecanismo inmune.

En este apartado vamos a profundizar únicamente en las trombocitopenias inducidas por fármacos que incrementan la destrucción plaquetaria por un mecanismo inmune.

En las trombocitopenias inducidas por fármacos, estos suelen actuar como haptenos que se unen a la superficie plaquetaria estimulando la producción de anticuerpos que se fijan a la superficie de las plaquetas, tras lo cual la plaqueta es lisada o retirada de la circulación por el sistema monocito-macrófago. Se ha descrito también la posibilidad de que el agente se una al anticuerpo en la circulación y el complejo anticuerpo-fármaco se deposite sobre la superficie plaquetaria, lo que conduciría a su destrucción por un mecanismo similar al anteriormente descrito. Son múltiples los agentes que se han implicado en la aparición de trombocitopenia inmune, siendo la más conocida la quinidina.

Los pacientes afectados de este tipo de trombocitopenia muestran, durante la administración de algunos fármacos, un rápido descenso en el número de plaquetas, que aumenta de nuevo a los 7-10 días después de finalizar dicha administración. Este periodo varía según el tiempo de metabolización de los fármacos, siendo más largo en agentes que se metabolizan lentamente, como las difenilhidantoínas. El proceso es autolimitado y no suele durar más de 3 meses.

El diagnóstico se suele realizar ante un paciente que presenta una trombocitopenia de comienzo brusco tras comenzar a tomar un fármaco y que desaparece tras su retirada.

Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) merece una mención especial, dada la transcendencia clínica del

síndrome que desencadena. La TIH es un trastorno protrombótico adquirido y transitorio, causado por anticuerpos IgG, que reconocen complejos multimoleculares del F4P unidos a heparina e inducen activación plaquetar y generación de trombina. Se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, complicaciones trombóticas venosas y/o arteriales, y de autoanticuerpos IgG anti-F4P/heparina. Su evolución sin tratamiento puede ser catastrófica, con una mortalidad del 20% y una incidencia de amputaciones del 2-3%.

La incidencia de la TIH depende del tipo de heparina administrada, de la duración y de la dosis de la heparina. Hasta el 3-5% de los pacientes sometidos a anticoagulación con heparina pueden presentar esta complicación. El tratamiento consiste en la retirada inmediata del anticoagulante y en la instauración de un agente antitrombótico alternativo, como la hirudina o el pentasacárido fondaparinaux.

Trombocitopenia inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Una de las complicaciones más frecuentes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la trombocitopenia. En estos pacientes existe una producción defectuosa y, además, una destrucción de naturaleza autoinmune por el depósito de complejos inmunes en las plaquetas.

Trombocitopenia asociada a síndromes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes

La leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos se asocian al desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios. También se pueden detectar autoanticuerpos dirigidos contra las plaque-

tas en pacientes con enfermedades de naturaleza autoinmune, sobre todo lupus eritematoso sistémico (LES), o en personas con determinados procesos infecciosos como la mononucleosis infecciosa o la histoplasmosis. En algunos pacientes con procesos autoinmunes o de forma espontánea, pueden aparecer anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos, que inducen trombocitopenia y la presencia de un anticoagulante circulante conocido como anticoagulante lúpico. En ocasiones, además del descenso del número de plaquetas, se producen trombosis arteriales o venosas y/o abortos de repetición.

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

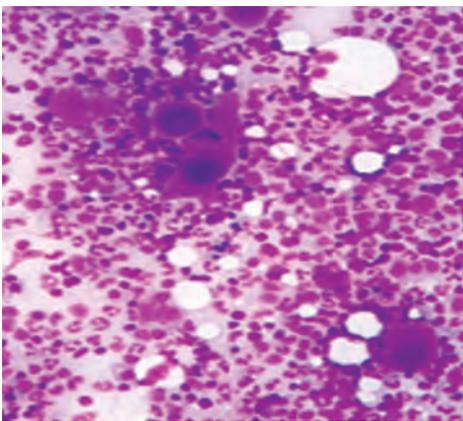
El término *púrpura trombocitopénica idiopática* recientemente ha sido sustituido por el de *trombocitopenia inmune primaria*, con el fin de evitar el término *idiopático* para enfatizar el mecanismo *inmune* de la enfermedad y el de *primaria* para indicar la ausencia de una causa subyacente que justifique la trombocitopenia. Se considera también inapropiado el término *púrpura*, porque en muchos de los casos los síntomas hemorrágicos están ausentes o son mínimos. Se propone el término *trombocitopenia inmune secundaria* para todas aquellas formas de trombocitopenias inmunes asociadas a fármacos u otros procesos autoinmunes (como, por ejemplo, el LES o la infección por el VIH). La diferenciación entre primaria y secundaria es clínicamente relevante porque implica tratamientos diferentes.

La PTI es un defecto adquirido que afecta a adultos y niños, en los que se produce una trombocitopenia inmune aislada con incremento de la destrucción plaquetaria, no asociada a otras condiciones o causas de trombocitopenia.

Esta entidad se caracteriza por:

- Existencia de una trombocitopenia periférica, con normalidad del resto de las series.
- Presencia de megacariocitos en la médula ósea (**fig. 5**).
- Presencia de autoanticuerpos antiplaquetas.
- Ausencia de enfermedad subyacente (diagnóstico de exclusión).

Se han desarrollado diferentes metodologías para la detección de Ig, ligadas a la membrana plaquetaria o circulantes, en suero con reactividad contra antígenos de la membrana plaquetaria. Aunque en el 90% de los casos se detectan autoanticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos que se encuentran en los complejos GP₅ Ib/IX y GP α 2b β 3 plaquetares, su determinación con fines diagnósticos no se recomienda debido a la baja especificidad de los métodos empleados. Clásicamente se han diferenciado dos formas de PTI, la aguda, que suele darse en niños, y la crónica, más frecuente en los adultos. Actualmente, se consideran como formas agudas las que se resuelven en menos de 3 meses, for-



► **Figura 5.** Se observan abundantes megacariocitos en el aspirado medular de un paciente con trombocitopenia inmune primaria.

mas persistentes si se mantienen entre 3 y 12 meses, y PTI crónicas las que se mantienen más de 12 meses (**tabla IV**).

Trombocitopenia inmune primaria de reciente diagnóstico

En ausencia de parámetros predictivos de la evolución de la enfermedad, clínicos o de laboratorio, todos los pacientes en el momento del diagnóstico deben incluirse en este grupo. En niños menores de 10 años, el trastorno es auto-limitado en la gran mayoría de los casos, y se resuelve espontáneamente. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de una púrpura petequeal y de una trombocitopenia grave después de una infección viral. Sin embargo, la mortalidad es baja, y a las 2-6 semanas los niños se recuperan totalmente, coincidiendo con el aclaramiento de los complejos inmunes. Las vacunas con agentes vivos como las del sarampión, varicela, parotiditis, etc. también pueden ser factores desencadenantes de este tipo de trombocitopenia.

Dada la posibilidad de remisión espontánea y los efectos secundarios del tratamiento, los niños asintomáticos con cifras de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/l$ precisan solo vigilancia periódica. Si existe trombocitopenia grave y diátesis hemorrágica, el tratamiento de elección son las Ig intravenosas y los esteroides.

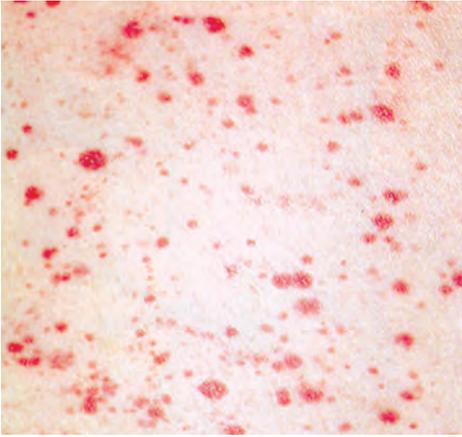
Trombocitopenia inmune primaria en el adulto

En el adulto la PTI de reciente diagnóstico o aguda suele presentarse en mujeres jóvenes o de edad media, con un cuadro clínico caracterizado por una púrpura petequeal (**fig. 6**), hematomas y hemorragias en las mucosas, o bien con un cuadro de hemorragia aguda en diversos órganos o tejidos. El riesgo de hemorragia intracerebral, aun siendo bajo (2%), es

Tabla IV. Trombocitopenia inmune primaria

	PTI en niños	PTI en adultos
Definición	Trombocitopenia por anticuerpos antiplaquetares IgG o IgM. Son trombocitopenias megacariocíticas, sin esplenomegalia y no asociadas a otras enfermedades (VIH, fármacos, LES)	
Comienzo	Agudo	Insidioso o agudo
Antecedentes de viriasis	Común	Poco frecuente
Edad	2-8 años	Todas las edades
Sexo	Varones = mujeres	Mujeres/varones (3:1)
Número de plaquetas	< 20.000/μl	20.000-80.000/μl
Duración de la trombocitopenia	< 6 meses (varias semanas)	3-12 meses
Anomalías inmunológicas	Raras	PTI crónica (> 12 meses)
Evolución	Frecuentes remisiones	Frecuentes: el 20-30% tiene prueba de Coombs positiva ANA + ↓ Ig séricas. En brotes. Remisiones espontáneas raras
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes asintomáticos: vigilancia • En formas sintomáticas: esteroides • Si hay hemorragias graves: transfusión • Plasmaféresis en casos rebeldes 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides: el 75% responden inicialmente, pero solo el 15% consiguen remisión completa • Agonistas de la trombopoyetina • Esplenectomía si no responden a esteroides (69% de remisiones completas). Rituximab como alternativa a la esplenectomía • Otros: danazol, inmunosupresores, vitamina C, colchicina, plasmaféresis

ANA: anticuerpos antinucleares; Ig: inmunoglobulina; LES: lupus eritematoso sistémico; PTI: trombocitopenia inmune primaria; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



► **Figura 6.** Púrpura petequiral.

mayor en adultos que en niños y se produce en la mayoría de los casos cuando los recuentos plaquetares son inferiores a $30 \times 10^9/l$. En ocasiones, la trombocitopenia se descubre en un paciente asintomático al realizar un hemograma solicitado por otros motivos. La exploración clínica de los pacientes con PTI es anodina y la presencia de una esplenomegalia asociada debe hacernos pensar en la existencia de un trastorno asociado, como puede ser una conectivopatía.

Cuando la trombocitopenia persiste entre 3 y 12 meses se conoce como trombocitopenia inmune persistente, y si se alarga más allá de 12 meses se considera PTI crónica.

El diagnóstico de PTI es de exclusión; por tanto, es obligado descartar la posibilidad de que nos hallemos ante una trombocitopenia inducida por fármacos o ante un paciente portador de una enfermedad del tejido conectivo, especialmente LES, síndrome linfoproliferativo, mielodisplásico o de inmunodeficiencia adquirida, u otras enfermedades infecciosas. El estudio del frotis de sangre periférica suele mostrar trombocitopenia con anisotrombia y normalidad del resto de las series. No existen rasgos

morfológicos de mielodisplasia, y si existen dudas, debe realizarse un aspirado medular para descartarla. El diagnóstico diferencial abarca las entidades que se muestran en la **tabla III**. La gran mayoría de ellas se descartan con una historia clínica completa, pero se aconseja la realización de las siguientes pruebas complementarias además del hemograma y el frotis sanguíneo: estudio de coagulación, batería de autoanticuerpos (para descartar colagenosis), serología vírica (VIH, virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19), test de Coombs directo, ecografía abdominal (para descartar la existencia de esplenomegalia), función tiroidea y, en casos particulares, aspirado medular y anticuerpos antiplaquetas específicos.

Dada la posibilidad de remisión espontánea y los efectos secundarios del tratamiento, los pacientes asintomáticos con cifras de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/l$ precisan solo vigilancia periódica.

Tratamiento

La finalidad del tratamiento es mantener recuentos plaquetares seguros, capaces de evitar complicaciones hemorrágicas graves, más que conseguir recuentos de plaquetas dentro de valores normales. Por ello debe tenerse en cuenta la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente y la toxicidad de los fármacos. En líneas generales, se admite que el tratamiento solo debe iniciarse si existen síntomas clínicos.

La primera línea de tratamiento se realiza con glucocorticoides en dosis de 1 mg/kg de peso al día durante al menos 15 días, disminuyendo luego gradualmente la dosis de esteroides hasta su retirada. El efecto beneficioso de la administración de esteroides no se ciñe solo al aumento de la cifra de plaquetas

sino también a la capacidad estabilizadora de la pared vascular.

La tasa de respuestas con esteroides es alta pero con frecuencia transitoria. En estos casos la esplenectomía, preferentemente por laparoscopia, ha sido durante muchos años el tratamiento de rescate más extendido en pacientes con PTI crónica y con recuentos plaquetares inferiores a $30 \times 10^9/l$, sobre todo si existe sintomatología hemorrágica.

Durante años se ha considerado la esplenectomía como la segunda línea de tratamiento, ya que se consiguen remisiones completas en el 69% de los casos. Sin embargo, actualmente los agonistas de la trombopoyetina son la segunda opción terapéutica, reservándose la esplenectomía para pacientes jóvenes con PTI crónica.

De optarse por la esplenectomía, deben tomarse las medidas adecuadas de vacunación contra el neumococo, *Haemophilus* y meningococo, y el tratamiento profiláctico con penicilina. En la mayoría de las ocasiones, la infusión de altas dosis de gammaglobulina (400 mg/kg/día) durante 5 días ocasiona un aumento transitorio de plaquetas que facilita la realización de la intervención quirúrgica sin riesgos hemorrágicos.

El hecho de que la esplenectomía no esté exenta de riesgo, sobre todo en personas mayores, con una morbilidad relacionada con la cirugía en torno al 12% (2,3% con laparoscopia), y que las complicaciones posquirúrgicas, entre las que se encuentran las infecciones, pueden alcanzar el 30%, ha favorecido la expansión de los agonistas de la trombopoyetina. Los agonistas del receptor de la trombopoyetina, romiplostim y eltrombopag, actúan estimulando a los megacariocitos de la médula ósea. La administración de estos productos a pacientes que no han respondido a esteroides o esplenectomía induce un incremento de los recuentos plaquetares que persiste en el

61-88% de los casos mientras se mantiene el tratamiento. Son fármacos bien tolerados, con pocos efectos adversos, y se han descrito remisiones completas en el 30% de los casos incluso al suspender el agonista.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) es un agente inmunosupresor desarrollado para el tratamiento de pacientes con linfomas de células B CD20+. Estudios recientes en pacientes con PTI crónica candidatos a esplenectomía han demostrado respuestas satisfactorias en el 40% de los casos durante el primer año de seguimiento y en el 33,3% a los 2 años. De acuerdo con estos resultados, se sugiere que el rituximab puede ser una alternativa a la esplenectomía en algunos pacientes.

Trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria

El tratamiento de pacientes adultos con PTI que no responden a los glucocorticoides ni a los agonistas de la trombopoyetina, ni a la esplenectomía o en los que haya contraindicación para la misma, el rituximab continúa siendo controvertido. En pacientes con trombocitopenia grave sintomática que no han respondido a los tratamientos comentados previamente, debe utilizarse inmunosupresión intensiva con regímenes en los que se combina la ciclofosfamida con vincristina y metilprednisolona. Otras terapias utilizadas son la azatioprina, la ciclosporina, el micofenolato, los anabolizantes (danazol), la colchicina, las plasmaféresis, la globulina anti-D, la erradicación de *Helicobacter pylori* y el interferón alfa. Los grados de eficacia con estas opciones terapéuticas son variables, y con frecuencia el tratamiento debe mantenerse durante varios meses. Dado que pueden producirse efectos adversos a los diferentes fármacos, se requiere una estrecha vigilancia de los pacientes.

TROMBOCITOPENIAS COMPLEJAS

La PTT y el SHU son diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, caracterizada por una microangiopatía trombótica que ocasiona una oclusión difusa de la microvasculatura arteriolar, produciendo disfunción isquémica de múltiples órganos. Los microtrombos están compuestos principalmente por plaquetas, y se considera que estas enfermedades se deben al daño de las células endoteliales y a una agregación plaquetaria aumentada (**tabla V**).

Púrpura trombótica trombocitopénica

La PTT se debe al déficit de la proteasa encargada de la fragmentación del FvW, conocida como ADAMTS13. Puede ser de origen familiar como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica ADAMTS13, que determina deficiencias graves de la proteasa, o debida a autoanticuerpos que inhiben la función de ADAMTS13.

La forma congénita o síndrome de Upshaw-Schulman es un trastorno autosómico recesivo. Hasta el momento se han descrito más de 12 mutaciones diferentes. La forma adquirida puede ser idiopática o producirse en el contexto de un TMO, cáncer, enfermedades autoinmunes o administración de fármacos (quinina, ticlopidina, mitomicina C, ciclosporina, tacrolimus). Cuando se presenta durante el embarazo, puede confundirse con preeclampsia-eclampsia grave.

El defecto hereditario o adquirido de la proteasa imposibilita o reduce la degradación del FvW, lo que se traduce en un incremento del FvW circulante, con multímeros de mayor peso molecular capaces de unirse y aglutinar plaquetas, sobre todo en zonas en las que la sangre circula a alta velocidad. La agregación plaquetaria desmesurada da lugar a la

aparición de microtrombos en arteriolas y capilares de distintas partes del organismo. El paso de la sangre por arteriolas parcialmente ocluidas causa hemólisis microangiopática con fragmentación de eritrocitos y la aparición de esquistocitos.

Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la fiebre, alteraciones neurológicas y de la función renal, y con menos frecuencia astenia, molestias abdominales difusas y diátesis hemorrágica. Entre las características observadas en el laboratorio se cuentan: trombocitopenia, test de coagulación normal (TP, TTPA, fibrinógeno sin alteraciones), anemia hemolítica grave con esquistocitosis mayor del 4%, haptoglobina baja y lactatodeshidrogenasa muy elevada (1.200-1.400 U/l), una prueba de Coombs negativa, la presencia de FvW con multímeros de mayor peso molecular y el defecto de ADAMTS13. En los estudios histológicos se objetivan microagregados plaquetarios, localizados principalmente en el riñón, el SNC y, ocasionalmente, en la piel y las extremidades. Las biopsias de médula ósea y gingival son de ayuda al mostrar los microtrombos hialinos en pequeños vasos. El curso clínico puede mostrar un carácter agudo (único episodio) o intermitente, aunque suele tener una tendencia a la recaída.

El plasma fresco congelado sigue siendo el tratamiento de elección en la forma hereditaria. El recambio plasmático con reposición de plasma fresco es actualmente el tratamiento de elección en la PTT adquirida, ya que permite retirar el agente proagregante plaquetario. La mortalidad, si no se efectúan los recambios plasmáticos, puede alcanzar el 80%. El tiempo medio hasta alcanzar respuesta a las plasmaféresis diarias es de 7 a 9 días. En otras circunstancias, como las asociadas a ciertos fármacos como la ciclosporina, no existe en el momento actual ninguna estrategia terapéutica salvo la retirada inmediata del fármaco. En

Tabla V. Trombocitopenias complejas

	Púrpura trombótica trombocitopénica	Síndrome hemolítico urémico
Rasgos comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones caracterizadas por oclusiones difusas de la microvasculatura que produce una disfunción isquémica de múltiples órganos 	
Comienzo y curso	<ul style="list-style-type: none"> • Pico de incidencia en la tercera década • Mujeres > varones • Pródromos poco frecuentes • Recaídas frecuentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente en niños < 5 años • Varones = mujeres • Pródromos frecuentes (infecciones, diarrea sanguinolenta) • Recaídas raras
Diagnóstico	Pentada: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del SNC • Alteraciones renales • Fiebre • Trombocitopenia • Microangiopatía (es poco frecuente el fallo renal agudo) 	Tríada: <ul style="list-style-type: none"> • Fallo renal agudo • Trombocitopenia • Microangiopatía (son poco frecuentes las alteraciones del SNC y la fiebre)
Etiología	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocida en la mayoría de los casos • Secundaria: embarazo, enfermedad autoinmune, neoplasias, fármacos (sulfamidas, anticonceptivos, ciclosporina, cisplatino), trasplante medular 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuente por infecciones: <i>Escherichia coli</i>, neumocócica, gastroenteritis por <i>Shigella</i> • Formas raras familiares y recurrentes • Otras: posparto, mitomicina A, ciclosporina
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaféresis y transfusión de plasma • Corticoides (no beneficio claro) • Antiagregantes plaquetarios • Esplenectomía • Vincristina • Rituximab (experimental) • Evitar transfusiones de plaquetas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálisis en fallo renal agudo • Los esteroides no son útiles • Heparina si hay coagulación intravascular asociada
Pronóstico	<ul style="list-style-type: none"> • 90% de remisiones completas con plasmaféresis • Mortalidad del 9-15% 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperación con medidas de soporte en el 90% de los casos • Raramente se produce la muerte

el tipo de PTT crónica con recaídas (20-30%), la infusión de plasma solo puede prevenir las recaídas. Ocasionalmente pueden ser de utilidad las gammaglobulinas intravenosas y los esteroides. Más recientemente se ha confirmado la utilidad del rituximab en los casos recurrentes, en los que se obtiene una alta tasa de respuestas; también se han mostrado útiles otros agentes inmunosupresores.

Síndrome hemolítico urémico

El SHU suele presentarse en niños menores de 5 años y suele asociarse a una diarrea sanguinolenta por *Echericha coli* u otra bacteria productora de la toxina Shiga. También se ha documentado este síndrome en otras infecciones, como virus, neumococos y *Mycoplasma*.

La alteración clínica predominante es la insuficiencia renal. La anemia y la trombocitopenia son menos acusadas que en la PTT y no suelen haber manifestaciones neurológicas. En adultos, el cuadro presenta manifestaciones clínicas mixtas, entre PTT y SHU, haciendo que el diagnóstico sea más complejo. Se observa también leucocitosis y un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno, niveles de fibrinógeno, factor VIII y FvW. Habitualmente el TTPA, el TP y el tiempo de trombina son normales.

El abordaje del SHU y del fallo renal agudo consiste en un tratamiento de soporte intensivo, que incluye la transfusión de hematíes si la hemoglobina es inferior a 7 g/dl, corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y control de la hiper-

tensión arterial y de la infección, si existe. El 75% de los pacientes requieren hemodiálisis. En caso de sangrado persistente o hematomas en zonas vitales, se transfundirán concentrados de plaquetas. No se utiliza tratamiento farmacológico específico (esteroides, agentes antiplaquetarios) porque no se ha demostrado beneficio. La mayoría de los pacientes se recuperan clínicamente en 1-2 semanas, pero precisan control a largo plazo de la función renal. En las formas que debutan con manifestaciones clínicas intermedias entre la PTT y el SHU, el tratamiento requiere simultáneamente diálisis y recambio plasmático.

Síndrome HELLP

La preeclampsia es un desorden sistémico que se manifiesta por la presencia de hipertensión y proteinuria durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La etiología de la trombocitopenia no está clara, pero se cree que se debe a la activación plaquetar y a un incremento de su aclaramiento debido a alteraciones vasculares. Las formas graves de preeclampsia se conocen como síndrome HELLP (acrónimo del inglés *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*), que se manifiesta con hemólisis, esquistocitos, trombocitopenia, hipertensión arterial, alteración de las pruebas de función hepática y trombocitopenia. El cuadro se asocia a una alta morbilidad materno-fetal. El tratamiento consiste en estabilizar a la embarazada, transfundir plaquetas si fuera necesario e inducir el parto lo antes posible.

ENFERMEDADES CONGÉNITAS DE LA COAGULACIÓN

F. García Candel, V. Jiménez Yuste

Introducción. Trastornos que cursan con un alargamiento de la prueba de la estabilización de la fibrina. Trastornos que cursan con tiempos de trombina, protrombina y tromboplastina parcial activada alargados. Enfermedades que cursan con un tiempo de tromboplastina parcial activada alargado y con normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con tiempo de protrombina alargado y normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con tiempos de tromboplastina parcial activada y protrombina alargados y con normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de sangre total

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades congénitas de la coagulación cursan con diátesis hemorrágica y son producidas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de proteínas plasmáticas de la hemostasia primaria (factor de Von Willebrand, FvW), de la coagulación o de la fibrinólisis. Su incidencia varía ostensiblemente según el tipo de alteración, siendo la enfermedad de Von Willebrand (EvW) el desorden hemorrágico hereditario más prevalente, seguido de las hemofilias A y B. Los déficits congénitos de los restantes factores son muy poco frecuentes. La EvW se expone en el capítulo 27. A diferencia de las deficiencias congénitas de la mayoría de proteínas implicadas en la fase de contacto (factor XII, cininógeno de alto peso molecular [HMWK], precalicreína) y un buen número de hipofibrinogemias y disfibrinogemias que cursan

sin manifestaciones clínicas, el signo que define al resto de estos cuadros es la hemorragia de localización en el territorio muscular o articular. En las **tablas I y II** se resumen el tipo de herencia y las alteraciones de laboratorio más relevantes en estos procesos.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON UN ALARGAMIENTO DE LA PRUEBA DE LA ESTABILIZACIÓN DE LA FIBRINA

Son síndromes raros, caracterizados por la normalidad de todas las pruebas convencionales de coagulación, excepto la de la solubilidad del coágulo en urea o monocloroacético. Esta anomalía refleja una deficiencia hereditaria del factor XIII o la existencia de anticuerpos contra el mismo. Puede también ser secundaria a un trastorno en la estructura molecular del fibrinógeno.

Tabla I. Coagulopatías congénitas

Deficiencia	Tipo de herencia	Prevalencia (× 10 ⁶)
Fibrinógeno		
Afibrinogenemia	Autosómica recesiva/intermedia	< 0,5
Hipofibrinogenemia	Autosómica recesiva/dominante	0,5
Disfibrinogenemia	Autosómica dominante/rara recesiva	~ 1
Protrombina (factor II)	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Proacelerina (factor V)	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Factor VII	Autosómica intermedia	2
Factor VIII	Recesiva ligada al cromosoma X	60-100
Factor IX	Recesiva ligada al cromosoma X	10-20
Factor X	Autosómica recesiva incompleta	1
Factor XI	Autosómica recesiva incompleta	1
Factor XII	Autosómica recesiva	¿?
Factor XIII	Autosómica recesiva/recesiva incompleta	< 0,5
Enfermedad de Von Willebrand	Autosómica dominante/recesiva	10.000-30.000
Precalicroína	Autosómica dominante/recesiva	¿?
Cinínógenos de alto y bajo peso molecular	Autosómica recesiva	¿?
Deficiencias combinadas	Autosómica recesiva	
Factor V + factor VIII		1
Factor II + factor VII		¿?
Factor IX + factor X		< 0,5

La deficiencia del factor XIII es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hemorragias de diversa gravedad y de aparición tardía después de traumatismos o cirugía o al desprenderse el cordón umbilical, y por mala cicatrización de las heridas y hemorragias. Se deben a la inestabilidad de la fibrina formada. En la mujer suele haber historia de abortos de repetición. Se corrige mediante la administración preferentemente de concentrados de factor XIII (Fibrogamin®) pero también de plasma fresco o crioprecipitados. Dado que la vida media del factor XIII es de 11-14 días, una sola administración de plasma previene la posibilidad de hemorragias en caso de intervenciones quirúrgicas.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPOS DE TROMBINA, PROTROMBINA Y TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA ALARGADOS

Este conjunto de anomalías suelen ser secundarias a trastornos en la conversión del fibrinógeno o fibrina y/o su consiguiente polimerización. Las causas pueden ser varias.

Presencia en el plasma de sustancias que interfieren en el fibrinógeno

- Presencia de heparina en el plasma.
- Presencia de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) circulantes.

Tabla II. Expresión biológica de las coagulopatías congénitas

Deficiencia	TH	TP	TTPA	TT	Característica
Trombopatías	P	N	N	N	TH: P
Hemofilia A	N	N	P	N	Factor VIII: P FvW: N
Enfermedad de Von Willebrand	P	N	N o P	N	Factor VIII: N o P Factor FvW: P
Hemofilia B	N	N o P	P	N	Factor IX: P
Factor XI	N	N	P	N	Factor XI: P
Factor X	N	P*	P	N	Factor X: P
Factor VII	N	P*	N	N	Factor VII: P
Factor V	N	P	P	N	Factor V: P
Factor II	N	P	P	N	Factor II: P
Factor I	N o P	P	P	P	Factor I: P
Disfibrinogenemia	N	P	P	P	Discrepancia en valor coagulativo antigénico
Factor XIII	N	N	N	N	Solubilidad del coágulo en urea

*Diferente comportamiento dependiendo del tipo de tromboplastina usada.

FvW: factor de Von Willebrand; N: normal; P: patológico; TH: tiempo de hemorragia; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; TT: tiempo de trombina.

Alteraciones cuantitativas del fibrinógeno

La deficiencia hereditaria del fibrinógeno es también autosómica recesiva e infrecuente, ya sea por disminución (hipofibrinogenemia, en heterocigotos) o por ausencia (afibrinogenemia, en homocigotos o doble heterocigotos). La afibrinogenemia familiar suele cursar también con un alargamiento del tiempo de hemorragia, debido a la disminución del fibrinógeno plaquetario, y presenta graves complicaciones hemorrágicas. El tratamiento actual de elección de estas anomalías es

el concentrado de fibrinógeno sometido a inactivación viral (Haemocomplettan HS®) o en menor medida el crioprecipitado (la vida media del fibrinógeno es de 3-4 días).

No obstante, la causa más frecuente de disminución del fibrinógeno se debe a un aumento de su consumo, generalmente secundario a una coagulación intravascular diseminada.

Algunos casos de hiperfibrinogenemia secundarios a embarazo o infección, entre otras causas, pueden cursar con un alargamiento del tiempo de trombina (TT) porque el exceso de fibrinógeno sequestra a la fibrina circulante, impidiendo

así la formación del coágulo de fibrina. Esta anomalía solo ocurre *in vitro* y no tiene significado clínico.

Alteraciones cualitativas del fibrinógeno (disfibrinogenemia)

El mayor número de anomalías congénitas de esta molécula son cualitativas, habiéndose descrito más de 150 mutaciones diferentes en las secuencias de los tres genes que codifican cada una de sus cadenas (alfa, beta, gamma). La mitad de los casos son asintomáticos, mientras que del 50% restante, el 10% cursa con complicaciones trombóticas y el 90% presenta manifestaciones hemorrágicas muy moderadas. El diagnóstico se realiza al comprobar resultados contradictorios entre la actividad coagulativa y la antigénica del plasma.

ENFERMEDADES QUE CURSAN CON UN TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA ALARGADO Y CON NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

La prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA) refleja una anomalía de la vía intrínseca de la coagulación. Los trastornos que cursan con esta alteración de laboratorio pueden dividirse en los dos grupos que se describen a continuación.

Trastornos que no presentan manifestaciones hemorrágicas

Son trastornos relativamente raros. A este grupo pertenecen las deficiencias del factor XII, precalicreína (factor Fletcher) y HMWK, que junto con el inhibidor del C1 son las proteínas activadoras o inhibidora, respectivamente, de la fase de contacto de la coagulación.

La deficiencia del factor XII, o enfermedad de Hageman, cursa en algunos de los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad tromboembólica y no de diátesis hemorrágica.

Las deficiencias de los factores Fletcher (precalicreína) y Fitzgerald (MWK) son trastornos sumamente raros que no suelen cursar con manifestaciones clínicas.

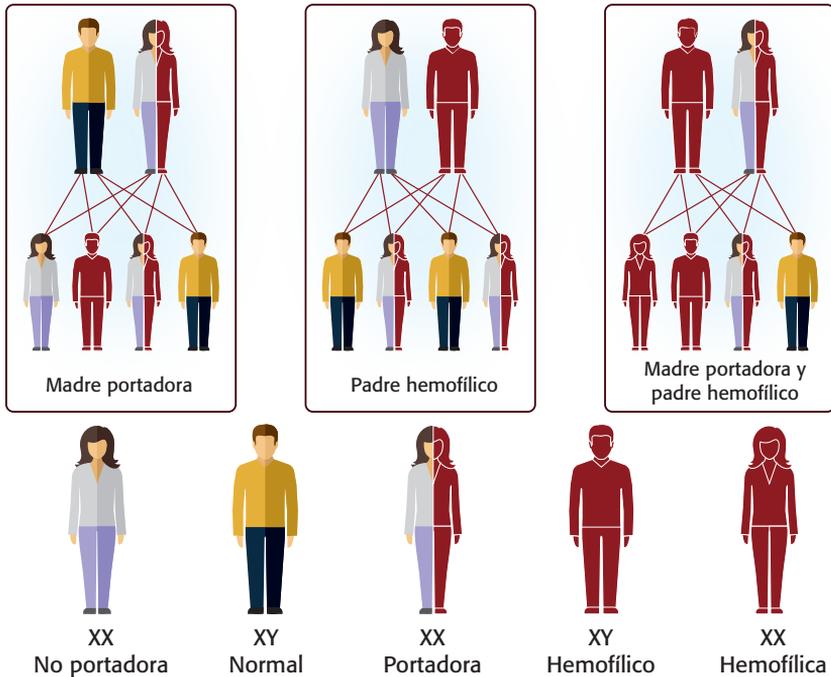
Ninguna de estas proteínas es esencial en la hemostasia y paradójicamente varias de ellas pueden ejercer una función antitrombótica, cuyo papel más importante se centra en la producción de cininas y en la fibrinólisis, más que en la propia coagulación sanguínea.

Trastornos que presentan problemas hemorrágicos

Son trastornos relativamente frecuentes, cuya incidencia es aproximadamente de 1 por cada 10.000 habitantes. A este grupo pertenecen las deficiencias de factores VIII, IX y XI, así como algunos subtipos de la EvW.

Deficiencia del factor VIII (hemofilia A)

La hemofilia A es una enfermedad que se hereda ligada al cromosoma X, caracterizada por la disminución de la actividad procoagulante del factor VIII. Su incidencia es de 1 caso por cada 5.000-10.000 varones, siendo el trastorno de la coagulación más común. El 100% de las hijas de los varones hemofílicos son portadoras de la enfermedad, mientras que la padecen el 50% de los hijos varones de las mujeres portadoras (**fig. 1**). El gen que codifica el factor VIII situado en el cromosoma X es grande (consta de 26 exones y 3 dominios estructurales), y las anomalías más frecuentes encontradas en la hemofilia A son las mutaciones en los diferentes exones (7, 14, 22, 26, etc.) y las inversio-



► **Figura 1.** Patrón de herencia de la hemofilia (ligada al cromosoma X).

nes de material genético (por ejemplo, la inversión del intrón 22 o el intrón 1).

La hemofilia A puede ser secundaria a un defecto cuantitativo en la síntesis del factor VIII o a un defecto cualitativo de esta proteína. En el 90% de los casos existe una disminución, tanto de los niveles de actividad procoagulante (VIII: C) como antigénica (VIII: Ag), mientras que en el 10% restante la actividad antigénica es superior a la procoagulante, lo que sugiere la existencia de una proteína anómala.

La frecuencia y la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guardan correlación con los niveles de factor VIII (**tabla III**). Se denominan "casos graves" aquellos con niveles de factor VIII inferiores al 1%. Estos casos suelen presentar episodios hemorrágicos en la infancia, sobre todo múltiples hemorragias articulares (hemartrosis) que dejan secuelas y que pueden llegar a di-

ficultar la movilidad (**fig. 2**). Los recién nacidos pueden presentar cefalohematomas, consecuencia de su paso por el canal del parto. El primer episodio hemorrágico grave en este tipo de pacientes suele aparecer precozmente, antes de los 18 meses de vida. Los individuos con niveles moderados (niveles de factor VIII entre el 1% y el 5%) tienen hemartrosis ocasionales y también pueden presentar secuelas articulares, siendo la manifestación más grave la hemorragia tras intervenciones quirúrgicas. Los casos leves (niveles superiores al 5%) generalmente no tienen problemas hemorrágicos, y suelen ser diagnosticados a raíz de una extracción dentaria o una intervención quirúrgica. Las hemorragias de mayor frecuencia e importancia, por las secuelas, son las hemartrosis (75% de las complicaciones hemorrágicas), sobre todo en las rodillas (**fig. 2**), los tobillos, el codo y los hombros. Pueden aparecer he-

Tabla III. Manifestaciones clínicas de los diferentes grados de hemofilia A

Clasificación	Niveles de factor	Incidencia	Manifestaciones clínicas
Hemofilia A grave	< 0,01 UI/ml (< 1%)	50%	Enfermedad grave Hemorragias frecuentes desde antes de los 6 meses de vida. Deformidades articulares si no se trata adecuadamente
Hemofilia A moderada	0,01-0,05 UI/ml (1-5%)	10%	Enfermedad moderada Hemorragias postraumáticas y espontáneas ocasionales
Hemofilia A leve	> 0,05 UI/ml (> 5%)	30-40%	Enfermedad leve Hemorragias postraumáticas

matomas superficiales en relación con pequeños traumas (**fig. 3**). Si los hematomas se localizan en la cavidad retroperitoneal, pueden producirse complicaciones graves por compresión de estructuras adyacentes. El hematoma del psoas iliaco asemeja el cuadro de una apendicitis aguda (**fig. 4**). La manifestación hemorrágica más grave en la hemofilia es la del sistema nervioso central, con una prevalencia entre el 2,5% y el 8% (**fig. 5**), aunque en la actualidad ha disminuido considerablemente gracias a los programas de profilaxis. La aparición repentina de cefaleas intensas debe hacer considerar esta posibilidad, y, en caso de sospecha, debe iniciarse inmediatamente terapia sustitutiva.

El diagnóstico de hemofilia A es sencillo y viene marcado por la historia clínica y el alargamiento del TTPA (**tabla IV**). En el diagnóstico diferencial debe descartarse la posibilidad de que se trate de una EwW, por lo que siempre hay que cuantificar esta proteína mediante enzoinmunoanálisis. La existencia de historia hemorrágica solo en varones y una prolongación exclusiva del TTPA, con pruebas de hemostasia primaria normal, orienta a la existencia de hemofilia (**tabla IV**). Sin embargo, existe una forma

de EwW, autosómica recesiva, que puede confundirse con una hemofilia (EwW de tipo 2N) por manifestarse selectivamente como una deficiencia del factor VIII.

Actualmente, el diagnóstico de portadoras de hemofilia se basa en el análisis de los fragmentos de restricción polimórficos conseguidos tras la digestión del ácido desoxirribonucleico (ADN) (métodos indirectos), o empleando métodos directos (investigación de la mutación familiar conocida). Estos métodos sirven también para el diagnóstico prenatal.

El tratamiento de la hemofilia A depende de la gravedad de la enfermedad y de la circunstancia clínica. Para ser eficaces en el tratamiento de los sujetos hemofílicos, hay que tener presentes tres reglas de oro ante la sospecha de una complicación hemorrágica:

- Hay que tratar lo más precozmente posible (antes de las 4 horas los resultados son mucho mejores).
- En caso de duda, hay que tratar.
- Un tratamiento precoz limita la lesión residual.

Las opciones terapéuticas disponibles para la hemofilia A son las siguientes:

► **Figura 2.** Intensa hemartrosis en la rodilla de un paciente con hemofilia A grave con inhibidor del factor VIII de alta respuesta.



► **Figura 3.** Hematoma del cuádriceps femoral en un paciente hemofílico.



► **Figura 4.** Tomografía computarizada abdominopélvica. Gran hematoma del psoas iliaco en un paciente con hemofilia A grave.



► **Figura 5.** Tomografía computarizada craneal. Hemorragias intracraneales en un paciente con hemofilia A grave.

Imagen cedida por M. F. López. Fondo de Imagen, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial entre hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de Von Willebrand

	Hemofilia A	Hemofilia B	Enfermedad de Von Willebrand
Herencia	Ligada a cromosoma X	Ligada a cromosoma X	Autosómica
Zonas de hemorragia	Músculos Articulaciones	Músculos Articulaciones	Mucosas Membranas
Tiempo de hemorragia	Normal	Normal	Alargado/normal
TP	Normal	Normal	Normal
TTPA	Alargado	Alargado	Normal/alargado
Factor VIII: coagulante	Bajo	Normal	Bajo
FvW	Normal	Normal	Bajo
Factor IX	Normal	Bajo	Normal
Agregación por ristocetina	Normal	Normal	Disminuida

FvW: factor de Von Willebrand; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

- *Concentrados de factor VIII recombinante*, obtenido por ingeniería genética: son eficaces e inocuos en cuanto al desarrollo de enfermedades transmisibles, por lo que en la actualidad son considerados por muchos grupos como el tratamiento de elección. Algunos pacientes desarrollan inhibidores, lo que puede ser un problema de este tratamiento.
- *Concentrados plasmáticos de factor VIII*: se preparan mediante la mezcla de plasma obtenido de entre 2.000 a 5.000 donantes. Estos productos son purificados por cromatografía de alta afinidad o de intercambio iónico y sometidos a procesos de inactivación viral, y, en este sentido, muestran un elevado nivel de seguridad. A finales del siglo pasado, más del 60% de hemofílicos graves

politransfundidos con concentrados que no habían sido sometidos a inactivación vírica eran seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana y en mayor proporción al de la hepatitis C. Pese a la significativa reducción de la capacidad infectiva de los concentrados, debe vacunarse contra la hepatitis B a todo hemofílico recién diagnosticado.

- *Crioprecipitados*: actualmente no se usan en el tratamiento de las coagulopatías congénitas. Cada unidad de crioprecipitado obtenida de un único donante contiene más de 80 U de factor VIII (una unidad es la cantidad de factor VIII que existe en 1 ml de plasma normal).

Cada unidad de factor VIII perfundida por kilogramo de peso corporal es capaz

de elevar un 2% la concentración plasmática del mismo. Por tanto, para calcular el número de unidades a perfundir se puede emplear la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} & (\% \text{ del factor a conseguir}) \times \\ & \times (\text{peso del paciente} / 2) = \\ & = \text{unidades a perfundir} \end{aligned}$$

Así, para elevar al 50% el nivel de factor VIII en un paciente con menos del 1%, que pese 80 kg, la cantidad a perfundir será: $50 \times (80/2) = 2.000$ U. Dependiendo de la gravedad del sangrado, pueden ser necesarias dosis repetidas. En caso del factor VIII se suelen administrar cada 12 horas teniendo en cuenta su vida media. Los niveles de factor deben vigilarse durante y tras el tratamiento. Otras medidas adyuvantes importantes son el reposo y la inmovilización, además del control del dolor.

En la actualidad han aparecido nuevas moléculas recombinantes de mayor vida media, algunas ya aprobadas, tanto para hemofilia A y B, que pueden suponer un manejo más eficiente de los procesos hemorrágicos.

De igual manera, en los últimos años han aparecido anticuerpos monoclonales que simulan el efecto del factor VIII o que interfieren con moléculas inhibitorias de la hemostasia, como la antitrombina III o el inhibidor de la vía del factor tisular (TPFI), que suponen una alternativa muy atractiva en el manejo de la hemofilia en pacientes con y sin inhibidor.

Se han conseguido importantes avances en el campo de la terapia génica en la hemofilia, con resultados prometedores en la hemofilia B y menos concluyentes en la hemofilia A, siendo por tanto necesarios más estudios para su uso en esta patología.

Además de los concentrados de factor VIII, existen otros fármacos adyuvantes, muy útiles en el tratamiento de esta enfermedad:

- *1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina*: es vasoconstrictor sintético, análogo de la hormona antidiurética vasopresina, que estimula la liberación de factor VIII por el endotelio. La DDAVP, en dosis de 0,3 µg/kg por vía intravenosa, es capaz de duplicar o triplicar la concentración del factor VIII, manteniendo estos niveles unas 12 horas. Actualmente se dispone de DDAVP intranasal de alta concentración, que se emplea en forma de pulverizaciones (si el peso del paciente es inferior a 50 kg, se administra una sola pulverización, y dos pulverizaciones, una por cada fosa nasal, si es superior a 50 kg). La DDAVP es de mucha utilidad en la hemofilia A leve.
- *Antifibrinolíticos*: como el ácido tranexámico, que impiden la disolución del coágulo una vez formado. Por este motivo están contraindicados en los pacientes con hematuria. El ácido tranexámico se suele administrar a dosis de 10 mg/kg cada 6-8 horas por vía intravenosa.

Las recomendaciones actuales de profilaxis son:

- *Pacientes con hemofilia A leve o moderada*: pueden tratarse con DDAVP antes de ir al dentista o de someterse a una cirugía menor.
- *Pacientes con hemofilia A grave, que se vayan a someter a extracciones dentarias o cirugía menor*: deben aumentarse los niveles del factor hasta un 50%. Ante situaciones que requieren cirugía mayor, se suelen elevar los niveles del factor VIII hasta el 100%, manteniendo niveles de un 50% durante la semana posterior a la intervención. Esto se denomina profilaxis quirúrgica.

La mayoría de los pacientes con hemofilia A grave están incluidos en programas de profilaxis continuada. Consiste en la administración continuada de factor VIII (por ejemplo, 50 UI/kg, tres veces a la semana) con el objetivo de convertir al hemofílico grave en moderado. Suele iniciarse en niños para cubrir la época de mayor riesgo traumático. Esta profilaxis puede ser primaria (antes de que se produzca la primera hemartrosis) o secundaria (si la hemartrosis ya se ha producido). La generalización de los programas de profilaxis en hemofilia, especialmente en niños, ha reducido considerablemente la artropatía hemofílica y sus secuelas.

En el tratamiento de las hemorragias leves, particularmente de los pacientes hemofílicos leves o moderados, se puede emplear DDAVP y antifibrinolíticos. Las hemorragias graves requieren tratamiento sustitutivo con factor VIII, que, como hemos comentado, debe realizar-

se precozmente. En la **tabla V** se expone una orientación genérica de terapia sustitutiva en diferentes circunstancias. El objetivo es aumentar los niveles del factor VIII entre el 30% y el 100%.

El 15-25% de los pacientes con hemofilia A (principalmente asociado a hemofilia A grave) desarrollan en el transcurso de su vida inhibidores frente al factor VIII, es decir, aloanticuerpos de tipo inmunoglobulina (Ig) G antifactor, que aparecen tras repetidas transfusiones del factor. La presencia del inhibidor se sospecha cuando el TTPA no se acorta al mezclar el plasma del paciente con otro normal. Los inhibidores se han clasificado en dos tipos: de baja y de alta respuesta. Los primeros no exceden de un título de 5 unidades Bethesda (UB)/ml; los segundos son superiores a 5 UB/ml. En los pacientes con inhibidor de baja respuesta que presenten hemorragias, la acción del inhibidor se contrarresta aumentando la dosis de concentrado de

Tabla V. Tratamiento sustitutivo en la hemofilia A grave*

Tipo de hemorragia	Dosis de factor VIII (UI/kg)	Nivel hemostático deseado (%)
Hemartros agudo	30-40 → Bolos intravenosos, 1-2 dosis	30-50%
Hematoma intramuscular	30-40 → Bolos intravenosos, 1-2 dosis	40-50%
Sistema nervioso central	50 → Bolos intravenosos cada 12 h o infusión continua	100%
Retrofáringea	50 → Bolos intravenosos cada 12 h	50-70%
Gastrointestinal	50 → Bolos intravenosos cada 12-24 h	50-100%
Cutaneomucosa	20-30 → Bolos intravenosos	30-40%
Retroperitoneal	50 → Bolos intravenosos cada 12 h o infusión continua	100%
Traumatismo o cirugía	50 → Bolos intravenosos cada 12 h o infusión continua	100%

*Las dosis indicadas de factor VIII y la frecuencia de su administración son orientativas.

factor VIII. Sin embargo, en los pacientes con inhibidores de alta respuesta esto no se logra y, además, el tratamiento con factor VIII aumentará los niveles del inhibidor que lo hace ineficaz, por lo que se hace necesario utilizar terapéuticas alternativas, como los complejos protrombínicos activados (FEIBA®) o el factor VII_a recombinante (NovoSeven®). Además de resolver el problema hemorrágico, se recomienda erradicar el inhibidor mediante un programa de inmunotolerancia, empleando dosis altas o bajas de concentrado de factor VIII, que se mantendrán hasta la desaparición del inhibidor.

Finalmente, conviene recordar que en los pacientes hemofílicos se debe evitar la administración de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. Para el tratamiento del dolor o de los procesos inflamatorios, se usará paracetamol y sus derivados y medidas locales (frío). Asimismo, debe evitarse la utilización de inyecciones intramusculares.

Deficiencia del factor IX (hemofilia B)

La hemofilia B es también una enfermedad hereditaria de carácter recesivo ligada al sexo. Es similar a la hemofilia A en cuanto al modo de transmisión y a sus manifestaciones clínicas, pero su incidencia es menor (1/30.000 varones). El trastorno puede ser debido a una disminución de los niveles antigénicos del factor IX o, en un tercio de los casos, a la existencia de una proteína inactiva.

La tipificación del defecto exige no solo la determinación de la actividad coagulante del factor IX sino también su cuantificación inmunológica. La utilización de sondas de ADN facilita la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia B son indistinguibles de las descritas para la A.

La administración de DDAVP no tiene ningún valor. El tratamiento de elección de la hemofilia B se basa en la administración de factor IX recombinante o de concentrados de factor IX plasmático previamente inactivados para virus. Cada unidad de factor IX eleva el nivel plasmático un 1%. La vida media del factor IX es de 18-24 horas, por lo que las dosis de mantenimiento se administran una vez al día. El uso de 40-60 UI/kg de peso es suficiente para alcanzar niveles hemostáticos terapéuticos. En caso de hemofilias B graves, deben administrarse 50 UI/kg de factor IX dos veces por semana en programas de profilaxis para prevenir el sangrado espontáneo. La prevalencia de inhibidores contra el factor IX en pacientes con hemofilia B es inferior al 5%.

Deficiencia del factor XI

Es un trastorno que se hereda con carácter autosómico recesivo, siendo muy frecuente entre los judíos askenazíes procedentes del este de Europa. Es el tercer trastorno hemorrágico en orden de frecuencia.

La deficiencia del factor XI se asocia generalmente a niveles disminuidos de la proteína y rara vez a la presencia de una proteína inactiva. Los episodios hemorrágicos no suelen ser graves y suelen producirse tras intervenciones quirúrgicas o extracciones dentarias.

El tratamiento de este trastorno consiste en la administración de plasma fresco y tratamiento antifibrinolítico, si bien en la actualidad se dispone de concentrados de factor XI (Hemoleven®).

Enfermedad de Von Willebrand

La deficiencia del FvW, que se hereda con carácter autosómico, se puede traducir en una deficiencia secundaria del factor VIII, a pesar de ser dos proteínas

codificadas por genes diferentes. Cuando es así, se manifiesta también con un TTPA prolongado y con un TP normal, pudiendo ser el tiempo de hemorragia también normal (por ejemplo, en el tipo 2N) o prolongado (en otros tipos).

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPO DE PROTROMBINA ALARGADO Y NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

Estos trastornos están asociados a anomalías de las proteínas de la vía extrínseca. No se han descrito anomalías asociadas a carencia de factor tisular, por lo que la única causa de este trastorno es la deficiencia del factor VII.

La deficiencia congénita del factor VII es poco frecuente, ya que afecta a 1 de cada 500.000 habitantes, y se transmite con carácter autosómico recesivo, siendo asintomáticos los heterocigotos. En el caso de los homocigotos, las manifestaciones clínicas suelen ser episodios hemorrágicos en territorios musculoesqueléticos o metrorragias, aunque se han descrito casos de tromboembolismo. Otras posibles causas de deficiencia (adquirida) de este factor son las alteraciones hepáticas y la ingesta de dicumarínicos. El tratamiento de elección en los casos que presentan clínica hemorrágica importante es el factor VII_a recombinante, si bien también se dispone de concentrados plasmáticos de factor VII.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPOS DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA Y PROTROMBINA ALARGADOS Y CON NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

Esta anomalía aparece en las raras deficiencias de los factores II, V y X, y

se debe generalmente a la síntesis de proteínas inactivas. Estos trastornos se transmiten de forma autosómica recesiva y su diagnóstico se realiza mediante la dosificación de factores. Su tratamiento se basa en la administración de plasma fresco congelado o de concentrado de complejo protrombínico en el caso de las deficiencias de los factores II o X. En el caso de deficiencia de factor V, la única alternativa es la utilización de plasma fresco congelado.

La presencia de estas alteraciones en los estudios de coagulación puede ser secundaria a defectos adquiridos de la coagulación, como deficiencia de vitamina K, enfermedad hepática, etc.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON ACORTAMIENTO DEL TIEMPO DE LISIS DEL COÁGULO DE SANGRE TOTAL

La alfa₂-antiplasmina (α_2 -AP) es el principal inhibidor de la plasmina. Su déficit hereditario (autosómico recesivo y de prevalencia muy escasa) causa hiperfibrinólisis, de forma que el tapón hemostático se lisa prematuramente. Se ha descrito algún caso de déficit funcional de α_2 -AP asociado a diátesis hemorrágica grave. Con la deficiencia del factor XIII tiene en común la hemorragia por el cordón umbilical. Los heterocigotos pueden ser asintomáticos o mostrar una tendencia hemorrágica leve. La clínica hemorrágica en los homocigotos es intensa y muy similar a la de la hemofilia. El diagnóstico se efectúa por presentar un acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de sangre total, así como del de las euglobulinas, además de su disminución demostrada por la cuantificación funcional y antigénica de la α_2 -AP mediante sustratos cromogénicos y enzimoinmunoanálisis.

TRASTORNOS ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN

V. Roldán Schilling, V. Vicente García

Introducción. Trastornos del metabolismo de la vitamina K. Enfermedad hepática. Coagulación intravascular diseminada. Anticoagulantes circulantes

INTRODUCCIÓN

Las coagulopatías adquiridas son mucho más frecuentes que las congénitas. Se caracterizan por la ausencia de historia familiar y personal de diátesis hemorrágica. Generalmente aparecen en pacientes con una enfermedad de base. Clínicamente se suelen manifestar por equimosis y hematomas musculares, dependiendo de la intensidad de la gravedad de la coagulopatía. Habitualmente el tratamiento de la enfermedad de base mejora la situación hemostática. Los tres mecanismos responsables en los trastornos adquiridos de la coagulación son: un trastorno en la síntesis de factores de coagulación, la aparición de un anticoagulante circulante o el consumo de factores.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA K

La vitamina K es liposoluble y desempeña un papel fundamental en la hemostasia. Existen dos vías principales de adquisición de vitamina K: exógena, por

la dieta, principalmente los vegetales (vitamina K₁), y endógena, a través de la síntesis por parte de las bacterias intestinales (vitamina K₂). Los requerimientos de vitamina K en un adulto son de 1 µg/kg/día.

La vitamina K es necesaria para la carboxilación de los residuos glutámicos de los llamados factores dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X) gracias a la gamma-glutamylcarboxilasa. Tras la carboxilación, estas proteínas ganan en afinidad por los fosfolípidos cargados negativamente en la superficie celular, especialmente plaquetaria, lo que facilita las fases de iniciación y amplificación del sistema de la coagulación sanguínea (véase fig. 6, capítulo 25). El déficit de vitamina K afecta también la síntesis de anticoagulantes naturales, como son las proteínas C y S. Cuando existe una deficiencia de vitamina K, se producen factores inactivos agammacarboxilados, que no fijan calcio y actúan, en cierto modo, como antagonistas de los factores normales. Estos productos se denominan PIVKA (del inglés *protein induced by vitamin K absence*, proteínas inducidas por ausencia de vitamina K).

Así, el déficit de vitamina K tiene como consecuencia:

- Disminución de los depósitos hepáticos de fitoquinona (vitamina K₁).
- Aparición de proteínas no carboxiladas o PIVKA.
- Descenso de los niveles circulantes de factores de coagulación funcionales dependientes de vitamina K.
- Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y del tiempo de protrombina (TP).

Las causas de deficiencia de vitamina K son debidas principalmente a tres motivos:

- *Ingesta inadecuada.* Una dieta equilibrada aporta los requerimientos necesarios de vitamina K, ya que las necesidades son muy pequeñas. Así, los alimentos más ricos en vitamina K son los vegetales de hoja verde (col, lechuga, espinacas), que contienen más de 100 µg/100 mg. Normalmente, para que exista un aporte deficitario de vitamina K suelen coexistir otras situaciones como son cuadros psiquiátricos, edad avanzada, trastornos de la alimentación, alcoholismo, etc. En estos casos, las manifestaciones hemorrágicas aparecen al cabo de unos 7-10 días, debido a que los depósitos tisulares son limitados. A este grupo también pertenecen los pacientes que están en unidades de cuidados intensivos, cuya alimentación es fundamentalmente parenteral, con lo que no ingieren vitamina K con la dieta y, además, suelen estar en tratamiento con antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora bacteriana intestinal, impidiendo la absorción. Actualmente, las soluciones utilizadas para la nutrición pa-

renteral suelen suplementarse con vitamina K.

Los recién nacidos pueden presentar un cuadro denominado *enfermedad hemorrágica del recién nacido*, debido a que las bacterias tardan varios días en colonizar el intestino y a la pequeña cantidad de vitamina K presente en la leche. Se caracteriza por hemorragias persistentes por el cordón umbilical y en el tracto gastrointestinal, lesiones del parto y, en ocasiones, hemorragias cerebrales. Los factores dependientes de vitamina K suelen tener niveles inferiores al 25%. En caso de hemorragia importante, se debe transfundir plasma fresco. Existe un mayor peligro en prematuros o niños de bajo peso. En ocasiones es difícil diferenciar esta enfermedad de la insuficiencia hepática al nacer. La enfermedad hemorrágica del recién nacido precoz aparece en las primeras 24 horas tras el parto y ocurre en niños cuyas madres han estado en tratamiento con anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, carbamacepina), antibióticos o anticoagulantes (antivitamina K). El tratamiento debe ser profiláctico, administrando vitamina K en la madre 2 semanas antes del parto. La enfermedad clásica aparece 17 días tras el parto, y se previene administrando al recién nacido 1 mg de vitamina K por vía intramuscular o 2 mg por vía oral tras el parto.

- *Trastornos de la absorción de vitamina K.* La vitamina K es liposoluble, por tanto, precisa de las sales biliares para su absorción. Así, la existencia de fístulas biliares, la ictericia obstructiva, la colestasis intrahepática (cirrosis biliar primaria) y el tratamiento con colestiramina (fármaco que fija las sales biliares) llevan a la

reducción de sales biliares y favorecen una absorción deficiente de las vitaminas liposolubles, entre ellas la vitamina K. En los síndromes de malabsorción, cualquiera que sea la causa, se puede observar deficiencia de vitamina K. Así, se observa en casos de celiaquía, fibrosis quística, diarrea crónica, etc. Finalmente, la ingesta prolongada de antibióticos puede alterar la flora intestinal y reducir la absorción de vitamina K, además de su producción endógena.

- *Inhibición de la vitamina K.* Generalmente es debida a problemas yatrógenos. Los fármacos anticoagulantes orales, conocidos como antivitaminas K, son los principales antagonistas de la vitamina K. Se trata de derivados cumarínicos y en España hay comercializados dos: el acenocumarol y la warfarina. Por otra parte, ciertos antibióticos como las cefalosporinas pueden reducir la gammacarboxilación hepática de los factores de coagulación, ya que inhiben el reciclado de la vitamina K.

Clínica y diagnóstico

Estos cuadros generalmente son poco sintomáticos. En las situaciones más graves pueden aparecer equimosis y hematomas subcutáneos y musculares junto con hemorragias mucosas, siendo más frecuentes en los tractos gastrointestinal y genitourinario.

Dado que la vida media del factor VII es de solo 6 horas aproximadamente, el alargamiento del TP es la primera manifestación de la carencia de vitamina K. El tiempo de trombina es normal en estos casos debido a la inexistencia de alteraciones en el fibrinógeno. El TTPA, inicialmente normal, acaba alargándose por deficiencia de los factores IX y X.

Tratamiento

La vitamina K es liposoluble, pero los análogos sintéticos son hidrosolubles y menos eficientes para corregir la deficiencia de proteínas procoagulantes.

Cuando el sangrado es de escasa cuantía, se administra vitamina K por vía oral o parenteral (intramuscular o intravenosa). Generalmente 10 mg/día durante 3 días suele ser necesario para paliar el déficit. En caso de hemorragias graves que comprometan la vida del paciente puede ser necesaria la administración de plasma fresco o concentrados de complejo protrombínico activado.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado desempeña un papel muy importante para que se mantenga el equilibrio hemostático, ya que participa activamente en la síntesis de proteínas procoagulantes (fibrinógeno, factores II, V, VII, etc.), así como de otras con función inhibidora o reguladora de la coagulación (antitrombina, proteínas C y S, etc.). La buena función hepática no solo influye en la cantidad de esas proteínas circulantes, sino que puede afectar a su estructura o composición bioquímica. Así, el daño hepático causa trastornos de la hemostasia por varios motivos:

- Disminución de la capacidad de síntesis de factores de coagulación por daño parenquimatoso, lo que ocasiona un estado de hipocoagulabilidad. Los factores especialmente afectados en su síntesis serán el fibrinógeno, la protrombina y los factores V, VII y X.
- En el daño hepático puede coexistir una disminución de la gammacarboxilación, un descenso de la ingesta de vitamina K por malnutrición y, finalmente, una disminución de la

absorción de vitamina K (cuando se asocia colestasis).

- El fibrinógeno se puede ver afectado cuantitativa y cualitativamente. El descenso intenso y grave inferior a 100 mg/dl se comprueba habitualmente en el fallo fulminante agudo del hígado o en situaciones de una descompensación grave hepática. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis hepática avanzada y cerca del 100% de aquellos con insuficiencia hepática aguda presentan una disfibrinogenemia adquirida, al mostrar esta proteína un contenido incrementado de ácido siálico que induce a un comportamiento biológicamente alterado.
- Hiperfibrinólisis, por la reducción en la síntesis de antifibrinolíticos como es la alfa₂-antiplasmina, y por disminución del aclaramiento de activadores como el activador del plasminógeno tisular (tPA).
- Determinados casos se presentan como situaciones complejas, ya que a veces es difícil distinguir entre las modificaciones secundarias de las propias de la insuficiencia hepática, o se deben a la existencia de una coagulación intravascular diseminada (CID) o un estado de hiperfibrinólisis.
- Trombocitopenia, generalmente debida al secuestro esplénico por hiperesplenismo. Además, las hepatitis víricas o el alcohol pueden inhibir directamente la megacariocitopoyesis.

Se ha preconizado que la dosificación de los factores V y VII es un buen indicador de la síntesis proteica hepática y, por tanto, se podría utilizar como predictor del fallo hepático. Sin embargo, la determinación del TP, que es mucho más sencilla y barata, muestra una buena correlación con la gravedad del daño hepatocelular y es un predictor tan eficaz

como el factor V del pronóstico del riesgo hemorrágico.

El manejo del sangrado en el hepatopata varía en función del defecto:

- *En caso de déficit de vitamina K, esta se administrará por vía oral o intravenosa.* La vía intramuscular está contraindicada porque puede producir hematomas. La dosis es de 10 mg/día durante 3 días para reestablecer los niveles, aunque en casos concretos (por ejemplo, con colestiramina) el tratamiento debe ser de por vida.
- *Las infusiones de plasma fresco congelado se vienen usando para corregir el TP prolongado de los pacientes con hepatopatías crónicas avanzadas e impedir la complicación hemorrágica.* El principal inconveniente que tiene su uso es la sobrecarga hemodinámica que puede ocasionar la infusión de varias unidades de plasma, la coexistencia de hipertensión portal y la dudosa efectividad hemostática. En este sentido, para que en un adulto con insuficiencia hepática y volemia normal se eleven sus niveles circulantes de factores de coagulación y puedan ser hemostáticos, sería necesario infundir una cantidad importante de plasma. Por ello, la infusión de plasma no es recomendable.
- *Defectos de la función plaquetaria:* se indican transfusiones de plaquetas si existe sangrado activo y el recuento es inferior a 50.000/ μ l. La desmopresina o 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP; administrada por vía subcutánea o intravenosa) puede acortar de forma transitoria el tiempo de hemorragia en pacientes cirróticos.
- *Antifibrinolíticos:* ácido tranexámico y épsilon-aminocaproico. Aunque no existen estudios prospectivos en estos pacientes, su uso parece reco-

mendable en caso de extracciones dentarias y como hemostático local en caso de gingivorragias o epistaxis.

- **Complejo protrombínico:** únicamente se emplea en casos de emergencia vital por su potencial efecto trombogénico, aunque con los nuevos preparados, carentes de factores activados, este riesgo ha disminuido notablemente. El factor VII recombinante activo (FVIIra) ha sido utilizado en situaciones de sangrado graves, como es el sangrado incontrolado de varices esofágicas o la infrecuente situación de una grave hemorragia tras una extracción dentaria; sin embargo, no se conoce si su efectividad es superior a los concentrados plasmáticos de complejo protrombínico. Tampoco existe información que avale su uso como medida profiláctica.

Las principales medidas terapéuticas están resumidas en la **tabla I**.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La CID es un trastorno debido a la activación del sistema hemostático en

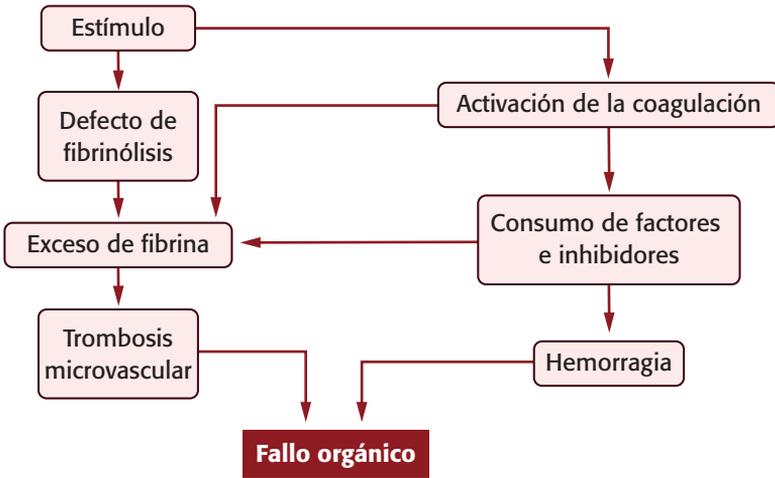
respuesta a estímulos diversos: sepsis, placenta previa, feto muerto retenido, liberación excesiva de factor tisular (FT) por destrucción celular, etc. Dicha activación da lugar a la producción de trombina, lo que provoca la aparición del coágulo de fibrina, el consumo de plaquetas y microtrombosis, y la activación del sistema fibrinolítico con la generación de plasmina, lo que puede originar trastornos hemorrágicos.

Patogenia

La fisiopatología de la CID es compleja, dependiendo de la causa desencadenante. La formación de fibrina es consecuencia directa de un exceso de generación de trombina, junto con una depresión de los sistemas anticoagulantes naturales y un defecto en la retirada de la fibrina por alteración de la fibrinólisis. Paralelamente, el consumo de anticoagulantes naturales (proteínas C y S y antitrombina) exacerbaba todavía más el proceso coagulativo. La activación de la fibrinólisis con liberación del tPA intenta eliminar la fibrina que se está generando, pero esta se ve contrarrestada por el aumento en la secreción de inhibidor del tPA (PAI-1) (**fig. 1**).

Tabla I. Medidas terapéuticas habitualmente utilizadas en la prevención y tratamiento de las diátesis hemorrágicas de la hepatopatía

- Vitamina K
- Hemoderivados
- Plasma
- Concentrados plasmáticos de factores de coagulación
- Hemostáticos de uso tópico
- Antifibrinolíticos
- Ácido épsilon-aminocaproico
- Ácido tranexámico
- Aprotinina
- Desmopresina (1-desamino-8-D-arginina-vasopresina, DDAVP)
- Complejo protrombínico y factor VII activado recombinante
- Modificadores del tono vascular



► **Figura 1.** Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

Factores desencadenantes

Los principales mecanismos que dan lugar a un cuadro de coagulopatía de consumo son:

- *Aumento en la expresión de FT a nivel de monocitos y células endoteliales.* Este aumento de FT está inducido principalmente por la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tisular alfa (TNF- α) originado por una respuesta inflamatoria sistémica. Ocurre en los casos de sepsis o en su forma más grave, que es el shock séptico. Tanto las infecciones por gérmenes gramnegativos, gracias a las endotoxinas, como las de gérmenes grampositivos por los mucopolisacáridos de su membrana, pueden desencadenar una respuesta inflamatoria generalizada que, como hemos visto, es capaz de activar a través del TNF- α y de la IL-6 el sistema de la coagulación. Es la causa más frecuente.
- *Exposición y liberación de FT, ya sea por traumatismos (sobre todo a ni-*

vel encefálico), grandes quemados o patología obstétrica (preeclampsia, eclampsia, retención fetal, embolia de líquido amniótico, desprendimiento prematuro de placenta).

- *Neoplasias.* Muchos tumores sólidos expresan FT, además de inducir su expresión a nivel monocitario. Otros tumores (de mama, de pulmón, colorrectal) producen sustancias procoagulantes que activan directamente el factor X. El cuadro mejor caracterizado es el de la leucemia aguda promielocítica, en la que coexiste una activación de la coagulación junto con una hiperfibrinólisis por liberación de tPA y de activador del plasminógeno urocinasa (u-PA) por parte de las células leucémicas.
- *Formas localizadas.* Hemangiomas gigantes o síndrome de Kasabach-Merritt, grandes aneurismas a nivel aórtico, etc.

Clínica

Además de las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad de base,

la principal manifestación clínica que acompaña a la CID es, paradójicamente, la hemorragia, debida al consumo de los factores que intervienen en la coagulación. La mayoría de los pacientes presentan hemorragias mucosas y cutáneas de localizaciones variadas (generalmente en los lugares de punción venosa, incisiones quirúrgicas, etc.) (fig. 2). Con menos frecuencia presentan sintomatología trombótica, como acrocianosis o incluso gangrena en los dedos, los genitales y la nariz, zonas en las que existe una reducción del flujo sanguíneo secundaria a vasoespasmo o microtrombosis.

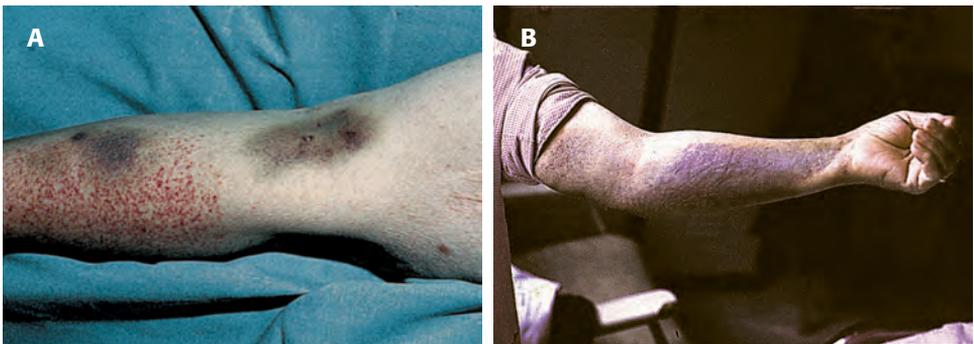
Trastornos asociados

Entre los trastornos que se asocian a la CID debemos señalar:

- *Infecciones*: sobre todo las de gérmenes gramnegativos, debido a la liberación de endotoxinas que dañan el endotelio vascular y aumentan la expresión de FT en células endoteliales y monocitos. Una forma grave de CID se observa en las sepsis meningocócicas con hemorragias diseminadas, incluso en las glándulas suprarrenales, que produce shock y, generalmente, muerte. A

esta entidad se la conoce como síndrome de Waterhouse-Friderichsen. El tratamiento de la CID en las infecciones consiste en la administración del antibiótico adecuado y en la corrección de los desequilibrios ácido-base e hidroelectrolíticos.

- *Neoplasias*: fundamentalmente los carcinomas secretores (páncreas, próstata, estómago, etc.) y la leucemia de promielocitos. La patogenia es compleja, pero parece desempeñar un importante papel la liberación de material tromboplastínico (FT) por parte de las células neoplásicas.
- *Trastornos obstétricos*: las complicaciones obstétricas asociadas con más frecuencia a la CID son el desprendimiento prematuro de placenta, la placenta previa, el embolismo de líquido amniótico, la retención de feto muerto y los trastornos hipertensivos, tales como preeclampsia y eclampsia. Además, los abortos provocados por infusión de suero salino hipertónico y los sépticos pueden acompañarse de CID. La causa parece ser debida a liberación de material tromboplastínico en el torrente circulatorio.
- *Shock y traumatismos*: el origen es complejo, asociándose hipoxia, hi-



► **Figura 2.** Coagulación intravascular diseminada. A. Se aprecia púrpura petequeal y equimosis. B. Gran hematoma espontáneo.

pertensión, acidosis y, en el caso de shock traumático, la liberación de FT por los tejidos dañados.

- *Veneno de serpiente*: la mayoría de las serpientes venenosas tienen actividad procoagulante en sus venenos, al actuar como una sustancia trombina-like.
- *Síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica*: ya hemos hecho referencia anteriormente a estos cuadros (véase capítulo 27).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de CID es consecuencia directa de su fisiopatología:

- Consumo de los factores de la coagulación, lo cual da lugar a un alargamiento de los tiempos de coagulación (TP y TTPA).
- Trombocitopenia secundaria al consumo plaquetario.
- Fibrinógeno: se encuentra elevado al inicio, ya que actúa como reactante de fase aguda para, finalmente, si el cuadro se prolonga en el tiempo, reducir sus niveles.
- Aumento del dímero D, como consecuencia de la generación y lisis de la fibrina.
- Descenso de antitrombina, y de las proteínas C y S.
- Aumento del PAI-1.

Tratamiento

La principal maniobra terapéutica consiste en corregir la causa que está originando la CID. En segundo lugar, es necesario hacer un tratamiento de soporte para paliar los dos síntomas principales: la hemorragia y la trombosis. Principalmente, se realiza un tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado

para reponer los factores de la coagulación y concentrados de plaquetas. En ciertos ensayos, el uso de proteína C recombinante ha mostrado una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis grave, pero los mecanismos de actuación aún no están totalmente aclarados. Por otra parte, el uso de heparina para paliar los fenómenos trombóticos es más que controvertido, ya que paralelamente aumenta los fenómenos hemorrágicos.

ANTICOAGULANTES CIRCULANTES

Son anticuerpos dirigidos contra determinados factores de la coagulación. Los más comunes se dirigen contra los factores VIII, IX, V y XIII. A diferencia de lo que ocurre cuando se produce un déficit de factor, cuando existe un inhibidor plasmático, las pruebas de coagulación que se hallan alteradas no se corrigen al mezclar plasma del paciente con otro normal.

Inhibidores del factor VIII

Se observan en el 20-35% de los hemofílicos que han recibido tratamiento. El inhibidor se dirige contra la parte coagulable del factor VIII, aunque también se han descrito contra el factor de Von Willebrand. El anticuerpo suele pertenecer a la subclase inmunoglobulina (Ig) G (véase capítulo 28).

En otras ocasiones, estos anticuerpos pueden aparecer en pacientes sin hemofilia. Es una enfermedad grave pero afortunadamente poco frecuente, que afecta a 1/10⁶ habitantes. Aparece en torno a los 50 años y afecta a ambos sexos por igual, aunque en el 13% de los casos es secundario al embarazo. En más de un tercio de los casos es idiopático. La causa más frecuente es la asociación de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal), que corresponde al 50% de

los casos. Otras causas son enfermedad obstétrica, fármacos como la penicilina, las sulfamidas, etc.

El curso clínico es variable, pero no suele asociarse a hemorragias graves. Hasta en un tercio de los casos, el cuadro remite de forma espontánea (sobre todo en aquellos asociados al embarazo o a fármacos). El tratamiento consiste, en primer lugar, en detener la hemorragia, y en segundo lugar, inhibir la síntesis del anticuerpo. Para el primer objetivo se puede administrar factor VIII, factor VII recombinante activo o complejo protrombínico. Para la erradicación del inhibidor se utiliza tratamiento inmunosupresor.

En otras ocasiones, puede aparecer una enfermedad de Von Willebrand adquirida, la cual se asocia a trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, o a neoplasias. Desde el punto de vista analítico, su expresión biológica es muy similar a la congénita.

Anticuerpos antifosfolípidos

En determinadas situaciones clínicas se ha descrito la presencia de anticuerpos con actividad antifosfolípido que suelen cursar con prolongación del TTPA, y que curiosamente no presentan una tendencia hemorrágica, sino que más bien se asocian a un mayor riesgo trombótico. Este tipo de anticuerpos se han descrito preferentemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en otras conectivopatías, pero también se ha encontrado tras exposición a fármacos, después de

infecciones, especialmente víricas, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), síndromes linfoproliferativos y en individuos aparentemente sanos.

El anticoagulante lúpico engloba una serie de anticuerpos caracterizados por la capacidad de prolongar las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, que no se corrigen al añadir plasma normal pero sí con el aporte de un exceso de fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidos son una heterogénea categoría de inmunoglobulinas, capaces de unirse a complejos proteína-fosfolípido inmovilizados en superficies en fase sólida y que se detectan mediante técnicas de enzimoimmunoensayo. Entre los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran los anticuerpos anticardiolipina, anti- β_2 -glicoproteína I, antifosfatidilserina y antiprotrombina.

El síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune caracterizado por la presencia de trombosis vascular o enfermedad gestacional (véanse sus formas de presentación en la **tabla II**) y por la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Los pacientes con síndrome antifosfolípido y manifestaciones trombóticas habitualmente son tratados con anticoagulantes orales (acenocumarol o warfarina), para conseguir un cociente internacional normalizado (INR) entre 2 y 3, generalmente con carácter indefinido. En el caso de la enfermedad gestacional, actualmente el embarazo de estas pacientes se maneja con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico en dosis bajas (80-100 mg/día).

Tabla II. Resumen de los criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos

- Trombosis vascular:
 - Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos (sin vasculitis). La trombosis superficial se excluye
- Enfermedad gestacional:
 - Una o más muertes fetales ($> 10.^a$ semana) con morfología fetal normal (ecografía o examen directo)
 - Uno o más prematuros ($< 34.^a$ semana) por eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria
 - Tres o más abortos espontáneos ($< 10.^a$ semana) consecutivos con exclusión de otras causas

Se precisa un criterio clínico

Criterios biológicos

- Anticoagulante lúpico:
 - En dos o más ocasiones, separadas 12 semanas
 - Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM
 - Títulos altos/medios en más de dos determinaciones al menos separadas 12 semanas con ELISA estandarizado
 - Anti- β_2 -glicoproteína I IgG o IgM en más de dos determinaciones separadas 12 semanas con ELISA estandarizado

Se precisa un criterio biológico

ELISA: análisis de inmunoadsorción ligada a las enzimas.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

R. Lecumberri Villamediana, J. R. González Porras

Introducción. Patogenia. Trombosis arterial. Trombosis venosa. Trombofilia. Tratamiento antitrombótico. Tratamiento trombolítico

INTRODUCCIÓN

Las trombosis constituyen la principal causa de morbimortalidad en los países occidentales. Los trombos pueden localizarse en las arterias (trombos arteriales), las venas (trombos venosos), en el corazón (trombos cardiacos) o en la microcirculación (microtrombos), observándose diferencias en su estructura y composición según la localización.

PATOGENIA

Tras ser inicialmente interpretado como un episodio puramente local, Virchow fue el primero en proponer en 1856 la existencia de un conjunto de factores que predisponían al desarrollo de los episodios trombóticos, al señalar su clásica tríada causal: anomalías de la pared vascular, modificaciones del flujo sanguíneo y alteraciones de los componentes de la sangre. Estas tres vertientes continúan vigentes hoy en día y sirven como base para el estudio de la trombogénesis.

- *Alteración del endotelio:* que motiva la pérdida de sus propiedades natu-

rales tromborresistentes, favoreciendo la agregación plaquetaria y la activación de la coagulación. En nuestro medio, la causa más frecuente de lesión endotelial es la arteriosclerosis, enfermedad bajo la que subyacen varios factores predisponentes como el tabaco, la hipertensión, las dislipemias, la obesidad, la diabetes, etc.

- *Enlentecimiento de la circulación:* el enlentecimiento de la circulación, o estasis sanguínea, es, junto con la hipercoagulabilidad, más propio de la trombosis venosa que de la arterial. Favorece la activación de la coagulación y la consiguiente formación de fibrina.
- *Alteraciones de los componentes de la sangre:* las alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de las proteínas de la coagulación y de la fibrinólisis pueden favorecer la aparición de episodios trombóticos. Es lo que sucede en casos de trombofilia hereditaria.

TROMBOSIS ARTERIAL

La trombosis arterial consiste en la formación de trombos en el interior de

una arteria que ocluyen de forma total o parcial la luz del vaso. Las manifestaciones clínicas de la trombosis arterial son consecuencia de la isquemia producida en la región anatómica irrigada por la arteria obstruida, y su intensidad depende del grado de obstrucción y de su velocidad de instauración. La liberación de fragmentos del trombo puede dar lugar a episodios de embolias distales (**fig. 1**).

Existe una amplia gama de factores predisponentes de trombosis arterial, entre los que figuran: aterosclerosis, traumatismos, conectivopatías, hipertensión arterial, ingesta de anticonceptivos orales y otros tratamientos hormonales, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, sexo masculino y edad avanzada. De todas ellas, la más importante actualmente es la aterosclerosis, ya que, aparte de ser un trastorno muy frecuente, existe una marcada relación entre la gravedad del ateroma y la incidencia de trombosis.

La placa de ateroma constituye una lesión de la capa íntima de la pared vascular que ocasiona una protrusión de la misma hacia la luz del vaso, con la consiguiente modificación del flujo sanguíneo. Esta favorece la aparición de una lesión endotelial que permite el contacto del subendotelio con el torrente sanguí-

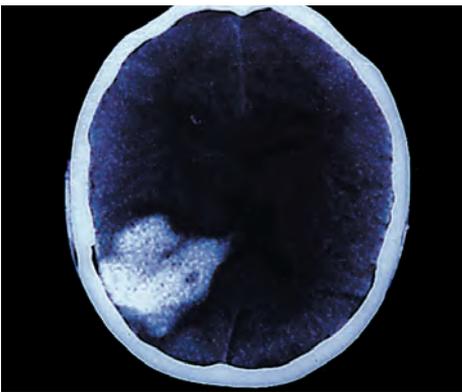
neo, lo que provoca la adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial y, en consecuencia, favorece la activación y agregación plaquetarias. Paralelamente a este proceso de activación plaquetaria, debido a la exposición de factor tisular, se activa la cascada de la coagulación, con la consiguiente formación de una malla de fibrina que atrapa los elementos formes de la sangre y activa nuevas plaquetas, dando lugar a la aparición del agregado plaquetario.

El trombo arterial, también llamado *trombo blanco*, es de pequeño tamaño, de color blanquecino y se encuentra adherido al endotelio. Histológicamente, se observa la existencia de una lesión endotelial que deja al descubierto colágeno subendotelial al que se han agregado plaquetas, dando lugar al llamado *clavo plaquetario*. El depósito alternante de placas rojas (hematíes englobados en la red de fibrina) y blancas (agregados plaquetarios) hace que este coágulo reciba también el nombre de *trombo mixto*.

TROMBOSIS VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una entidad episódica de carácter multifactorial que surge por la concurrencia en un individuo de uno o más factores precipitantes, no siempre evidentes. Hoy en día conocemos numerosos factores que influyen en el riesgo de trombosis venosa, entre los que destacan la edad avanzada, la inmovilización, el cáncer, el embarazo y puerperio, la obesidad, los trastornos varicosos, el consumo de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, viajes de larga distancia, etc.

El trombo venoso, al contrario que el arterial, es de color rojizo. Su aparición no es secundaria a una lesión endotelial sino más bien al enlentecimiento de la circu-



► **Figura 1.** Embolia cerebral (tomografía computarizada).



► **Figura 2.** Angiografía por tomografía computarizada torácica que muestra una embolia pulmonar bilateral en ambos troncos principales (flechas).

lación, fundamentalmente en la zona de las cúpulas de las válvulas venosas. La estasis venosa desencadena una disminución de la solubilidad de factores procoagulantes que permite la formación del coágulo de fibrina. El depósito inicial de fibrina favorece la agregación plaquetaria y su consiguiente activación. Histológicamente, presenta una estructura laminar en la que los elementos formes se van agregando de manera progresiva. Esta acumulación de elementos formes justifica el gran tamaño que pueden llegar a alcanzar, así como su color rojizo, debido fundamentalmente al depósito de hemáties. El trombo venoso no se adhiere al endotelio y está formado por una cabeza, un cuerpo y una cola que flota en el torrente circulatorio, con el consiguiente riesgo de soltarse y producir una embolia.

La ETEV presenta dos principales manifestaciones clínicas: la trombosis venosa profunda (TVP), que es lo más frecuente y que afecta a las extremidades inferiores, y la embolia pulmonar (EP). Los pacientes con TVP presentan una clínica poco específica, caracterizada por dolor y "empastamiento" a la palpación en la extremidad afectada. La liberación de parte del coágulo en el torrente circulatorio puede dar lugar a episodios de

EP, que pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de la EP también son inespecíficas e incluyen disnea (típicamente de origen brusco), dolor torácico o esputos hemoptoicos.

Debido a la escasa especificidad de los signos y síntomas de la ETEV, esta siempre se debe confirmar mediante pruebas objetivas. Hoy en día las pruebas de primera elección para el diagnóstico de la TVP y de la EP son la ecografía doppler (eco-doppler) y la angiografía por tomografía computarizada (angio-TC), respectivamente (**fig. 2**).

TROMBOFILIA

Un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia se define como aquella situación anormal de la sangre circulante en la que se requiere, en comparación con el estado normal, un menor estímulo para provocar la aparición de trombosis.

Una forma sencilla de clasificar los estados trombofílicos (**tabla I**) es la división en primarios (hereditarios o adquiridos), producidos por anomalías en el propio sistema hemostático, y secundarios, asociados a diversos procesos clínicos en los que se sabe que la interacción de meca-

Tabla I. Clasificación de los estados de hipercoagulabilidad

Trombofilia primaria

- Hereditaria:
 - Déficit de antitrombina
 - Déficit de proteína C
 - Déficit de proteína S
 - Factor V Leiden
 - Mutación G20210A de la protrombina
- Adquirida:
 - Anticuerpos antifosfolípido
- Origen mixto:
 - Hiperhomocisteinemia
 - Niveles plasmáticos elevados de factores VIII, IX y XI
 - Resistencia a la proteína C activada no asociada a factor V Leiden

Trombofilia secundaria: cáncer, embarazo/puerperio, procesos médicos agudos, cirugías, etc.

Tabla II. Prevalencia de la trombofilia hereditaria en pacientes con episodios tromboembólicos

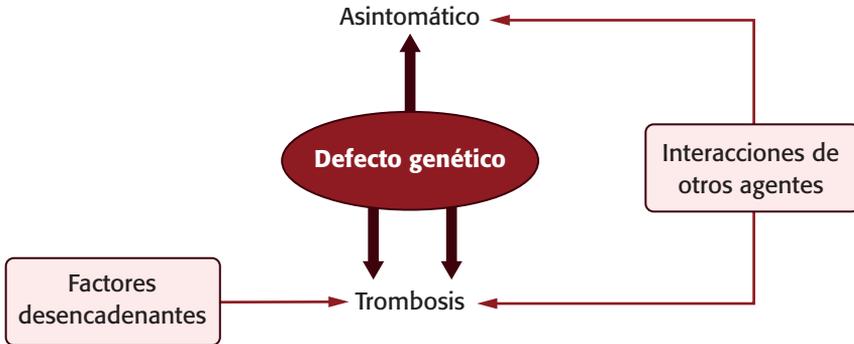
Alteración	Prevalencia (%)
Deficiencia de antitrombina	0,5-1
Deficiencia de proteína C	1,5-3
Deficiencia de proteína S	1-2
Resistencia de proteína C activada (factor V Leiden)	11-20
Mutación G20210A de la protrombina	6-10
Total	20-36

nismos patogénicos complejos da lugar a una situación en la que existe riesgo evidente de que se produzcan complicaciones trombóticas (por ejemplo, embarazo y puerperio, intervenciones quirúrgicas, síndrome nefrótico, síndromes mieloproliferativos, hiperviscosidad plasmática, etc.).

Estados de hipercoagulabilidad primaria. Trombofilia hereditaria

El término *trombofilia hereditaria* se aplica cuando la tendencia a padecer episodios tromboembólicos está deter-

minada por causas genéticas (**tabla II**). Hoy en día, la trombofilia se considera un trastorno de carácter multigénico en el que la expresión clínica depende de las interacciones que se establezcan entre múltiples genes. Además, las alteraciones genéticas en uno o más genes en muchas ocasiones no son suficientes por sí mismas para provocar un episodio trombótico, y la aparición de trombosis está vinculada a un estímulo trombogénico ambiental concomitante (**fig. 3**). Un ejemplo de especial de interacción entre gen y ambiente en esta enferme-



► **Figura 3.** Patogenia de la trombofilia primaria.

dad es el sinergismo entre el consumo de anticonceptivos orales y algunas alteraciones trombofílicas, como el factor V Leiden, que aumenta de 30 a 50 veces el riesgo de trombosis.

Clinicamente, los estados de hipercoagulabilidad primaria vienen definidos por la localización trombótica, preferentemente en el territorio venoso de las extremidades inferiores, aunque también puedan aparecer en otras áreas poco frecuentes como la región portomesentérica o los senos venosos cerebrales. Con frecuencia, la aparición del primer episodio trombótico se produce en edades jóvenes, antes de los 45 años de edad. Otras características clínicas de la trombofilia primaria son el aumento en la incidencia de recurrencias trombóticas y la existencia de una historia familiar relevante de episodios trombóticos (**tabla III**).

En general, salvo alteraciones complejas, se acepta que el individuo afecto de trombofilia sin factores de riesgo adicionales que presente su primer episodio trombótico debe seguir una pauta temporal de tratamiento anticoagulante convencional. En los pacientes que han padecido más de un episodio trombótico debe considerarse la anticoagulación indefinida. Los pacientes portadores asintomáticos de una alteración no necesitan tratamiento, salvo que concurren situaciones clínicas de riesgo como cirugía o embarazo y puerperio, en cuyo caso deben instaurarse las oportunas medidas (mecánicas y/o farmacológicas) de profilaxis antitrombótica (**tabla IV**). Esta “escasa trascendencia práctica” ha motivado cierta reducción en los últimos años en el interés del estudio de una posible trombofilia en pacientes con patología trombótica.

Tabla III. Características clínicas de la trombofilia hereditaria

- Edad joven (< 45 años)
- Presentación en áreas infrecuentes (mesentérica, senos venosos cerebrales, etc.)
- Alta frecuencia de episodios recurrentes
- Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa
- Necrosis cutánea al iniciar tratamiento con dicumarínicos (déficit de proteína C o S)
- Trombosis o púrpura fulminante neonatal (déficit de proteína C o S)

Tabla IV. Normas generales de profilaxis y tratamiento de la trombofilia

- Primer episodio de ETEV: tratamiento convencional (heparina y anticoagulantes orales)
- Episodio recidivante o primer episodio de localización atípica (mesentérica o cerebrovascular): debe plantearse la anticoagulación permanente
- Situación de riesgo (embarazo, cirugía): realizar siempre profilaxis antitrombótica (heparina), independientemente de los antecedentes de ETEV
- Contraindicación de ingesta de anticonceptivos orales

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

Deficiencia de proteínas inhibidoras de la coagulación: antitrombina y proteínas C y S

Deficiencia de antitrombina

La antitrombina (AT) es una α_2 -globulina de síntesis hepática que ejerce una importante función como regulador fisiológico de la formación de fibrina mediante la inactivación de los factores XII_{ar}, XI_{ar}, IX_{ar}, X_a y II_a y plasmina (**fig. 4**). Dicha función inhibitoria se ve especialmente potenciada en presencia de proteoglicanos de la pared vascular y de heparina. La prevalencia de la deficiencia congénita de AT en la población general es baja, oscilando en diversos estudios entre el 0,02 % y el 0,4 %, mientras que se aproxima al 1 % en pacientes no seleccionados con ETEV. La transmisión de la deficiencia de AT es generalmente autosómica dominante y la mayoría de los afectados son heterocigotos, con niveles de AT entre el 40 % y el 70 %, siendo muy raros los casos homocigotos. La existencia de una deficiencia de AT multiplica hasta por 50 veces el riesgo de ETEV frente a los individuos sin esta deficiencia, aunque la expresividad clínica es heterogénea en función del defecto molecular.

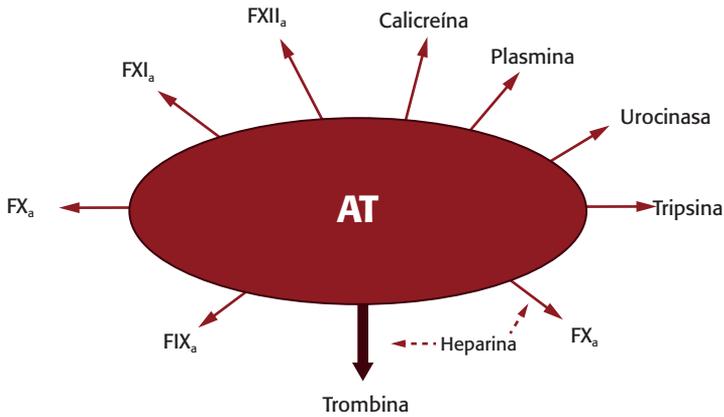
Se distinguen dos tipos de deficiencia de AT. El tipo 1 se caracteriza por un descenso tanto de la actividad funcional como de los niveles antigénicos, como consecuencia de una disminución en

la síntesis de la proteína, y se asocia a un mayor riesgo trombótico. El tipo 2, menos frecuente, se caracteriza por una reducción en la actividad funcional con normalidad de los niveles antigénicos. El tipo 2 se subdivide a su vez en tres subtipos en función de la localización del defecto: lugar de unión de la heparina, sitio reactivo o ambos.

La deficiencia de AT puede condicionar cierto grado de resistencia a la heparina, por lo que en algunas situaciones clínicas como el parto y procedimientos quirúrgicos, la administración de concentrados de AT (30-50 U/kg) podría ser beneficiosa.

Deficiencia de proteína C

La proteína C (PC) es una glicoproteína dependiente de la vitamina K de síntesis hepática. La PC es activada por el complejo trombina-trombomodulina en la superficie endotelial. La PC activada (PCa) degrada proteolíticamente los factores V_a y VIII_{ar}, y requiere la presencia de la proteína S (PS) como cofactor. La prevalencia del déficit de PC en la población general oscila entre 1:200 y 1:700, y en pacientes con trombosis venosa no seleccionados es del 3 %. El déficit de PC se asocia a una elevación del riesgo de trombosis de entre 2 y 6 veces. La incidencia de homocigosidad es de 1 por cada 500.000 individuos. En este último caso, se desarrolla un cuadro grave a las



► **Figura 4.** Factores inhibidos por la acción de la antitrombina.

AT: antitrombina.

pocas horas del nacimiento, conocido como *púrpura neonatal fulminante*, que cursa con trombosis en la microcirculación y coagulación intravascular diseminada. El tratamiento urgente con concentrados de PC o plasma es crítico tras el diagnóstico.

Desde el punto de vista fenotípico, se pueden distinguir dos tipos de deficiencia de PC: el tipo 1, caracterizado por un descenso tanto en la actividad funcional como en los niveles antigénicos, y el tipo 2, en el que la baja actividad funcional contrasta con niveles antigénicos normales, como expresión de la existencia de una molécula anormal. La deficiencia de PC se transmite generalmente de modo autosómico dominante, si bien algunos estudios en homocigotos sugieren que algunos defectos pueden transmitirse con un patrón autosómico recesivo.

Un dato relevante en estos pacientes es la posibilidad de desarrollar episodios de necrosis cutánea al comenzar la terapia anticoagulante con dicumarínicos, debido a una mayor disminución de los niveles de PC (**fig. 5**). En estos casos debe interrumpirse el tratamiento anticoagulante oral, administrar vitamina K e iniciar la anticoagulación con heparina. La



► **Figura 5.** Fenómenos de necrosis dérmica en un paciente con deficiencia de proteína C en tratamiento con dicumarínicos.

clínica y las recomendaciones terapéuticas son superponibles a las definidas previamente para los estados de trombofilia.

Deficiencia de proteína S

La PS es una glicoproteína dependiente de la vitamina K, cuya función es actuar como cofactor de la PC en la degradación de los factores V_a y $VIII_a$. La PS circula en forma libre en un 40%, y en el resto lo hace unida a la fracción C4b del

complemento, la cual es inactiva como cofactor de la PC. La prevalencia de la deficiencia de PS en la población general no se conoce con exactitud, mientras que en pacientes con trombosis no seleccionados es del 1-2%. La evidencia sobre el riesgo trombótico inherente a la deficiencia de PS parece menor que para la PC, si bien este riesgo no está claramente cuantificado. El déficit de PS es considerado como un defecto hereditario con un patrón autosómico dominante.

Se distinguen tres tipos distintos de déficit de PS: el tipo 1, caracterizado por una disminución de la concentración antigénica de PS total y libre y de la actividad funcional; el tipo 2, con niveles antigénicos normales de PS total y libre, y caracterizado por una reducción de la actividad funcional; y el tipo 3, caracterizado por niveles normales de PS antigénica total y una disminución tanto de la PS libre como de la actividad funcional.

La clínica trombótica asociada a la deficiencia de PS presenta características similares a las ya descritas en la de la PC.

Las recomendaciones profilácticas y terapéuticas son coincidentes con el déficit de PC, pero hay que tener presente la no disponibilidad de concentrados de PS. En caso de deficiencia grave o de aparición de necrosis dérmica o púrpura fulminante puede utilizarse plasma fresco.

Resistencia a la proteína C activada/ factor V Leiden

Mediante el estudio de los inhibidores naturales de la coagulación (AT, PC, PS) es posible encontrar un factor de riesgo genético en un número reducido (aproximadamente el 5-6%) de pacientes con ETEV. En 1993 se describió el fenómeno de la resistencia a la PCa (RPCa) estudiando el plasma de pacientes con historia de ETEV. En algunos casos, la prolongación del tiempo de

tromboplastina parcial activada (TTPA) tras la adición de PCa era menor que en sujetos sin trombosis.

Un año más tarde se demostró que la alteración responsable de más del 90% de los casos de RPCa es una sustitución del aminoácido 506 de la molécula del factor V (glutamina en lugar de arginina). Esta sustitución es consecuencia de una mutación puntual (guanina por adenina) en el nucleótido 1691 del gen del factor V, mutación que fue denominada *factor V Leiden*.

El factor V Leiden es la causa más frecuente de trombofilia hereditaria en la raza caucásica. La PCa inactiva al factor V activado mediante una proteólisis ordenada. La sustitución de arginina por glutamina en la posición 506 del factor V condiciona una resistencia a la acción proteolítica de la PCa. La transmisión del factor V Leiden es de carácter autosómico dominante y su prevalencia varía considerablemente en función de la raza: es frecuente en la caucásica y prácticamente ausente en la negra africana o en Extremo Oriente. En España, la prevalencia en la población general es aproximadamente del 3-5%, y en pacientes con ETEV supera el 15%. La presencia del factor V Leiden aumenta el riesgo de padecer trombosis venosa de tres a cinco veces en portadores heterocigotos, y es mucho mayor en el caso de portadores homocigotos de la mutación. Como se ha comentado anteriormente, resulta especialmente evidente en el caso del factor V Leiden la importancia de las interacciones gen-gen y gen-ambiente.

Aunque la causa más frecuente de RPCa es la presencia del factor V Leiden, en ocasiones es posible encontrarlos ante un paciente con RPCa en ausencia de dicha mutación. Esta RPCa no causada por el factor V Leiden puede ser de origen genético o adquirido. Entre las causas adquiridas de RPCa, las mejor conocidas

son el embarazo, el consumo de anticonceptivos orales o algunos tumores, como por ejemplo el mieloma múltiple.

Mutación G20210A de la protrombina

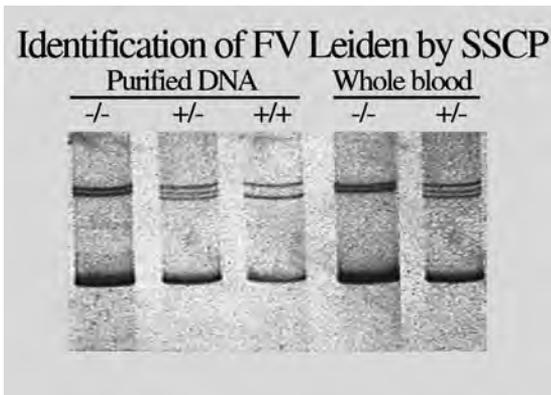
Esta mutación, descrita por primera vez en 1996, consiste en una sustitución (guanina por adenina) del nucleótido 20210, que se encuentra en la región 3' no traducida del gen de la protrombina. La variante 20210A se ha asociado a la presencia de mayores niveles de protrombina en plasma, que pueden ser responsables de un aumento del riesgo trombótico. Los portadores heterocigotos de la mutación tienen un riesgo de padecer un episodio de ETEV tres veces mayor que los no portadores. La prevalencia de la mutación varía nuevamente en función de la raza y del origen geográfico, oscilando entre el 0,5% y el 4% (en España la prevalencia en la población general es del 3%), mientras que en los pacientes con ETEV es del 5% al 15%.

El diagnóstico del factor V Leiden y la mutación 20210A de la protrombina se realiza mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permiten saber si un paciente es portador de dichas mutaciones en pocas horas (fig. 6).

Otros factores de riesgo de posible origen genético

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un producto intermedio del metabolismo de la metionina, e incrementos leves-moderados en sus niveles plasmáticos constituyen un factor de riesgo trombótico (tanto en el territorio venoso como en el arterial). El mecanismo por el que la hiperhomocisteinemia contribuye al riesgo trombótico no ha sido del todo aclarado, aunque se ha descrito una acción citotóxica sobre el endotelio vascular. Es posible encontrar niveles plasmáticos moderadamente elevados de homocisteína en aproximadamente el 5% de la población general. Dichos niveles están influenciados por factores tanto ambientales como genéticos. Dentro de los ambientales el más importante es la deficiencia de folatos y vitaminas B₆ o B₁₂ (cofactores en el metabolismo de la homocisteína). Entre los factores genéticos destaca un polimorfismo genético en una enzima que participa en el metabolismo de la metionina: la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Una mutación puntual (citosina por timina) en el nucleótido 677 del gen de la MTHFR condiciona una termolabilidad de la enzima, de forma que a 37 °C su actividad es un



► **Figura 6.** Técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que demuestra la anomalía molecular del factor V Leiden.

Cortesía del profesor Javier Corral, Departamento de Medicina de la Universidad de Murcia.

50% menor que la de la variante normal. Aunque la variante C677T MTHFR puede relacionarse con niveles de homocisteína elevados de manera ligera o moderada, no existe relación causal entre C677T y trombosis. De hecho, en muchas unidades de trombosis se ha abandonado el análisis de este polimorfismo.

Niveles plasmáticos de los factores de la coagulación

Los niveles elevados de factor VIII coagulante constituyen un factor de riesgo de ETEV y de recurrencia trombótica. El principal determinante de los niveles plasmáticos de factor VIII es el grupo sanguíneo (más elevados en personas con grupo distinto al O). Sin embargo, la agregación familiar persiste después de ajustar el efecto del grupo sanguíneo, por lo que deben existir otros factores genéticos, aún no identificados, implicados en la regulación de la concentración plasmática del factor VIII que expliquen la tendencia familiar a presentar niveles plasmáticos elevados de dicho factor.

Por otra parte, también los niveles elevados de otros factores de la coagulación como el fibrinógeno, los factores IX o XI, parecen asociarse a un aumento del riesgo de ETEV, si bien los resultados en diversos estudios no han sido uniformes. Curiosamente, también se ha descrito cierto incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos en pacientes con deficiencia leve del factor XII, así como en algunos casos de disfibrinogenemia.

Anticuerpos antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) están dirigidos frente al complejo formado por fosfolípidos aniónicos y determinadas proteínas. Los de mayor interés clínico son los anticuerpos anti-cardiolipina, anti-beta₂-glicoproteína y el

anticoagulante lúpico. A diferencia de las alteraciones anteriores, de carácter hereditario, los AAF constituyen una causa de trombofilia primaria adquirida.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la asociación de episodios trombóticos (tanto arteriales como venosos), abortos de repetición, trombopenia y presencia de AAF. Se distingue entre SAF primario y secundario; este último cuando se asocia a otras enfermedades, la más frecuente el lupus eritematoso sistémico. La presencia de AAF (particularmente en el caso de anticoagulante lúpico y en pacientes "triple positivos"), independientemente de la existencia o no de enfermedad asociada, supone un aumento del riesgo de trombosis. Algunos estudios han sugerido que este riesgo llega a multiplicarse hasta nueve veces. En nuestro país, aproximadamente el 5% de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa tienen AAF, mientras que solo están presentes en el 1-2% de la población sana.

Desde el punto de vista terapéutico, clásicamente se ha venido recomendando tratamiento anticoagulante con carácter indefinido en aquellos pacientes con trombosis venosa o arterial. En el caso de ausencia de trombosis pero positividad de AAF a títulos moderados o altos, existe controversia sobre el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante o antiagregante.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

El tratamiento en detalle de los distintos episodios trombóticos arteriales y venosos excede los objetivos del presente capítulo. Además, como consecuencia de los constantes avances en este campo, las principales guías de práctica clínica modifican sus recomendaciones en cada nueva edición (**tablas V y VI**). No obstante, es necesario conocer las principales características de los fármacos antitrombóticos más frecuentemente empleados.

Tabla V. Resumen de las recomendaciones sobre la duración del tratamiento anticoagulante del tromboembolismo venoso de la 10.^a Conferencia de Consenso sobre Tratamiento Antitrombótico del American College of Chest Physicians (ACCP)

Tipo de episodio	Riesgo hemorrágico	Duración
TVP proximal/EP provocada por cirugía	-	3 meses
TVP proximal/EP provocada por factor transitorio no quirúrgico	-	3 meses
TVP distal aislada provocada por cirugía	-	3 meses*
TVP distal aislada provocada por factor transitorio no quirúrgico	-	3 meses*
TVP/EP no provocada	Bajo/moderado	Indefinida
	Alto	3 meses
TVP/EP y cáncer	Bajo/moderado	Indefinida
	Alto	Indefinida
2.º TEV no provocado	Bajo/moderado	Indefinida
	Alto	3 meses

*En aquellos casos en que se opte por anticoagular.

EP: embolia pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

Adaptada de Kearon C et al. Chest. 2016;149:315-52.

Agentes antiplaquetarios (antiagregantes)

Se utilizan principalmente en el tratamiento y la prevención secundaria de la trombosis arterial. En general, la complicación más importante del tratamiento antiagregante es el sangrado, especialmente si se administran en combinación con fármacos anticoagulantes. Los fármacos más empleados son los que se indican a continuación.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) actúa inhibiendo la acción de la ciclooxigenasa

(COX) plaquetaria sobre el ácido araquidónico y, en consecuencia, impide la formación de tromboxano A₂. Este efecto se alcanza utilizando dosis pequeñas (100 mg/día), aunque en ocasiones, como en el síndrome coronario agudo o el ictus isquémico, se pueden emplear inicialmente dosis superiores. Dado que la inhibición de la COX por parte del AAS es irreversible, el efecto antiagregante perdurará durante toda la vida de la plaqueta expuesta al AAS.

Es también el antiagregante de elección para la prevención primaria en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular, como, por ejemplo, pacientes diabéticos con otros factores de riesgo adicionales.

Tabla VI. Factores que pueden influir en la elección del anticoagulante para el tratamiento inicial y a largo plazo

Factor	Anticoagulante preferido	Justificación
Cáncer	HBPM	Sobre todo si: diagnóstico reciente, metástasis, TEV extenso, en tratamiento quimioterápico, vómitos
Evitar anticoagulación parenteral	Rivaroxabán, apixabán	Los AVK dabigatrán y edoxabán requieren anticoagulación parenteral inicial
Una única toma diaria oral	Rivaroxabán, edoxabán, AVK	
Enfermedad hepática o coagulopatía	HBPM	Los ACOD están contraindicados si el INR está aumentado por enfermedad hepática; el control de los AVK puede resultar muy complicado y el INR podría no reflejar el efecto anticoagulante
Enfermedad renal y CrCl < 30 ml/min	AVK, ¿HBPM?	Los ACOD están contraindicados en insuficiencia renal grave. Las dosis indicadas de ACOD según función renal varían en determinadas jurisdicciones. Riesgo de bioacumulación de las HBPM
Enfermedad coronaria	AVK, rivaroxabán, apixabán, edoxabán	En algunos estudios dabigatrán se asociaba con un aumento de eventos coronarios. Si es posible, se debería evitar el tratamiento antiplaquetar en pacientes anticoagulados, por el aumento del riesgo hemorrágico
Dispepsia o historia de sangrado gastrointestinal	AVK, apixabán, ¿HBPM?	Dabigatrán provoca dispepsia. Dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán pueden asociarse a mayor riesgo de sangrado gastrointestinal que los AVK
Mala cumplimentación	AVK	La monitorización del INR puede detectarla. Sin embargo, la sencillez de los ACOD puede favorecer el cumplimiento de algunos pacientes
Fibrinólisis	HNF	Vida media corta. Mayor experiencia
Embarazo o posibilidad de embarazo	HBPM	El resto de agentes pueden atravesar la barrera placentaria
Coste, reembolso, licencias		Varía según regiones y circunstancias individuales

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; CrCl: aclaramiento de creatinina; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: cociente internacional normalizado; TEV: tromboembolismo venoso.

Adaptada de Kearon C et al. Chest. 2016;149:315-52.

Dipiridamol

El dipiridamol actúa inhibiendo la fosfodiesterasa plaquetaria y, al aumentar los niveles de monofosfato de adenosina cíclico de las plaquetas, disminuye su respuesta a los estímulos activadores. Potencia el efecto del AAS, por lo que suele asociarse a este.

Tienopiridinas: ticlopidina, clopidogrel y prasugrel

Inhiben selectivamente la agregación plaquetar inducida por el difosfato de adenosina (ADP) al bloquear su receptor de membrana P2Y₁₂. En la actualidad, el fármaco de este grupo más utilizado es el clopidogrel (dosis habitual de 75 mg/día, aunque en el síndrome coronario agudo se emplean dosis de carga de hasta 600 mg). Se trata de un profármaco que requiere metabolismo hepático para la generación de su metabolito activo. De hecho, algunos polimorfismos de citocromos hepáticos se han relacionado con un menor efecto del clopidogrel. Al igual que el AAS, el efecto antiplaquetar del clopidogrel es irreversible.

En pacientes sometidos a procedimientos de angioplastia coronaria está indicado el doble tratamiento anticoagulante con AAS más clopidogrel.

Más recientemente se han desarrollado otros fármacos de esta familia (prasugrel, ticagrelor o cangrelor) que aportan ventajas con respecto al clopidogrel en relación con la reversibilidad de la acción o la ausencia de necesidad de metabolismo hepático (**tabla VII**).

Antagonistas del receptor plaquetar de la glicoproteína IIb/IIIa

La glicoproteína (GP) IIb/IIIa constituye la vía final común para la agregación plaquetar, independientemente del estímulo iniciador. Entre los inhibidores de esta GP se encuentran un anticuerpo monoclonal (abciximab) e inhibidores peptídicos y no peptídicos (por ejemplo, tirofiban o eptifibatida), que compiten con el fibrinógeno o el factor de Von Willebrand para unirse a dicho receptor plaquetar. La principal indicación de estos antiagregantes son las intervenciones coronarias percutáneas, si bien hay que ser

Tabla VII. Características de los antiagregantes plaquetarios inhibidores de difosfato de adenosina

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Familia	Tienopiridinas	Tienopiridinas	Triazolpiridinas	Análogos de ATP
Unión al receptor	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Vida media	8 h	4 h	6-12 h	3-5 min
Metabolismo	Esterasas plasmáticas/hepático	Hepático	No requiere	No requiere
Eliminación	Renal/biliar	Renal	Biliar	Plasmática
Tiempo para inhibición máxima	240 min	60 min	120 min	< 5 min

cauto debido al riesgo hemorrágico asociado. También se han descrito casos de trombocitopenia grave con su utilización.

Fármacos anticoagulantes

Las principales indicaciones del tratamiento anticoagulante son:

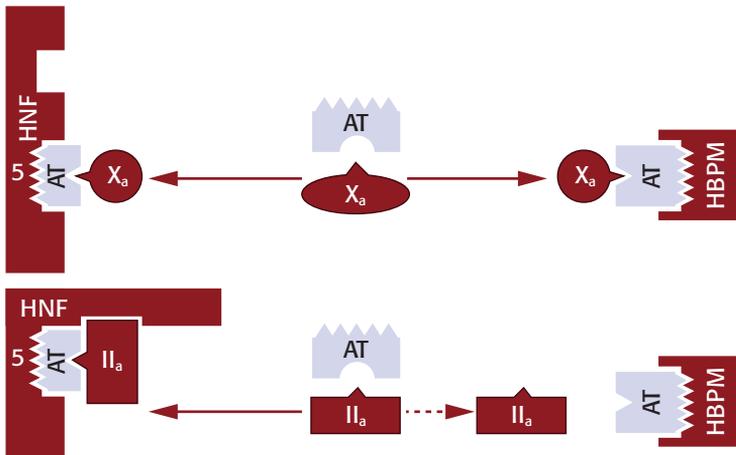
- Prevención y tratamiento de la trombosis venosa o de la EP.
- Prevención y tratamiento de trombos secundarios a trastornos cardiacos (fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada).
- Prevención de la trombosis en las prótesis valvulares cardiacas.

Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

La heparina es un producto biológico que pertenece al grupo de los proteo-

glicanos, compuestos formados por una proteína unida a múltiples cadenas de polisacáridos. Su efecto anticoagulante principal es debido a que potencia la actividad de la AT al modificar su estructura tridimensional (**fig. 7**), convirtiéndola en un rápido inhibidor de la trombina y de otros factores de la coagulación. Además, la heparina induce la liberación endotelial del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), bloqueando la activación del factor X por parte del complejo factor tisular/factor VII_a.

La heparina interacciona con los residuos lisina de la AT a través de una secuencia específica de cinco azúcares (pentasacárido), distribuidos aleatoriamente a lo largo de su molécula. Una vez ejercida esta acción, la heparina puede desligarse de la AT y volver a utilizarse. Algunas proteínas del plasma, como el factor plaquetario 4 y la GP rica en histidina, compiten con la AT por la heparina



► **Figura 7.** Acción de la heparina sobre la antitrombina. La heparina produce un cambio conformacional en la AT que multiplica su acción catalítica. La neutralización de la trombina (IIa) necesita la unión de las tres moléculas, lo que solo puede ser realizado por la heparina de alto peso molecular (heparina no fraccionada). Sin embargo, la neutralización del factor Xa requiere solo la unión a la AT modificada, lo que se consigue con ambos tipos de heparina.

AT: antitrombina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

y pueden disminuir su acción. Las heparinas comerciales (en nuestro medio, heparina sódica) son una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos, cuyo peso molecular varía entre 3.000 y 30.000 daltons; inhiben más a la trombina las heparinas de alto peso molecular, mientras que tienen una mayor actividad inhibidora del factor X_a cuanto menor es el peso molecular (**fig. 7**). La heparina no se absorbe por vía oral, por lo que debe administrarse por vía subcutánea o intravenosa (nunca intramuscular por el riesgo de producir hematomas). La vida media de la heparina no fraccionada (HNF) en el plasma es de 90 minutos. Se metaboliza en el hígado y es eliminada parcialmente por el riñón.

Las consecuencias biológicas de la administración de HNF se reflejan en un alargamiento del TTPA con la ausencia de la aparición del coágulo en el tiempo de trombina. La administración terapéutica debe buscar el alargamiento entre 1,5-2,5 veces del TTPA.

La HNF sódica puede administrarse profilácticamente en dosis bajas para evitar la formación del trombo (5.000 UI cada 8-12 horas), o bien terapéuticamente para evitar el crecimiento de un coágulo ya formado. En el tratamiento de las trombosis, la HNF debe administrarse de manera continua (perfusión). Para ello suele empezarse con un bolo de 5.000 UI y se continúa con 10-15 UI/kg a la hora. El TTPA debe controlarse inicialmente a las 4-6 horas, ajustar el ritmo de infusión en función de los resultados del mismo y luego al menos diariamente. En un episodio de ETEV el tratamiento con HNF debe mantenerse durante al menos 5-7 días, mientras se solapa con antagonistas de la vitamina K (AVK). La HNF se ha visto desplazada por las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), debido a sus ventajosas propiedades farmacocinéticas (**tabla VIII**). Las HBPM están formadas por fragmentos de 4.000-6.000 daltons de peso molecular, obtenidos a partir de la HNF por despolimerización. La mayo-

Tabla VIII. Propiedades de las heparinas de bajo peso molecular en comparación con la heparina no fraccionada

Propiedades	Consecuencias
Menor unión a proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos	Mayor biodisponibilidad Respuesta anticoagulante más predecible Monitorización innecesaria Aclaramiento por vía renal independiente de la dosis. Mayor vida media. Posibilidad de una única dosis diaria
Menor unión a plaquetas	Menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina
Menor unión a osteoblastos	Menor incidencia de osteoporosis
Menor formación de complejos heparina-antitrombina-trombina	Aumento de ratio de actividad anti- X_a /anti- II_a ¿Menor riesgo hemorrágico?
Mayor liberación de inhibidor de la vía del factor tisular	Efecto anticoagulante más inmediato

ría de estos fragmentos tienen menos de 18 residuos de azúcares y no son lo suficientemente grandes para unir simultáneamente la trombina y la AT (**fig. 7**). Sin embargo, poseen el pentasacárido que cataliza la unión de la AT y el factor X_a . Por tanto, las HBPM actúan más selectivamente sobre el factor X_a y producen potencialmente menos hemorragias. Además, no requieren control de laboratorio. Las HBPM se administran por vía subcutánea; las dosis son variables según la indicación y la molécula utilizada. En la actualidad las HBPM han sustituido casi totalmente a la HNF tanto en la prevención como en el tratamiento de la ETEV.

Posteriormente a la aparición de las HBPM, se desarrolló un fármaco sintético compuesto exclusivamente por el pentasacárido esencial de las heparinas (fondaparinux). Su mecanismo de acción es la inhibición mediada por la AT del factor X_a . La principal indicación es también la profilaxis y el tratamiento de la ETEV.

Las complicaciones del tratamiento con heparina suelen ser hemorrágicas. Ocasionalmente se puede producir trombopenia, relacionada a veces y de manera paradójica con la aparición de episodios de trombosis, por lo que a todo paciente al que se le administre heparina durante más de 1 semana se le debe controlar la cifra de plaquetas. La trombopenia inducida por heparina es más frecuente con HNF que con HBPM, y prácticamente ausente

con el fondaparinux. Se debe a la generación de anticuerpos frente al complejo heparina-factor 4 plaquetar, que induce hiperagregabilidad plaquetar y, por tanto, un consumo de las mismas (**tabla IX**).

En caso de sobredosificación grave o hemorragia secundaria a la administración de heparina, debe administrarse su antídoto, sulfato de protamina, que neutraliza las cargas negativas de la heparina y bloquea su unión a la AT. La neutralización es equimolecular, de modo que 1 mg de protamina neutraliza 1 mg (100 UI) de heparina. No obstante, su capacidad como antídoto de las HBPM es más limitada.

Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) de mayor uso son derivados de la cumarina. El acenocumarol es el fármaco más utilizado actualmente en nuestro medio, si bien en los países anglosajones se emplea más la warfarina. Ambos actúan interfiriendo en la acción de la vitamina K, al impedir la gammacarboxilación de los factores II, VII, IX y X, y de la PC y la PS. Estos residuos son importantes para que estos factores se unan a los fosfolípidos de membrana y a los iones calcio.

El nivel máximo en el plasma se alcanza a las 12 horas de su toma y su mayor efecto a los 4-6 días. La concentración de los factores va disminuyendo

Tabla IX. Efectos secundarios de las heparinas

- Hemorragias (relacionadas con dosis, método de administración, factores relacionados con el paciente)
- Trombocitopenia con o sin trombosis
- Osteoporosis
- Necrosis cutánea
- Alopecia
- Reacciones de hipersensibilidad
- Hipoaldosteronismo

según su vida media. Así, el factor VII es el primero en desaparecer debido a que su vida media es de solo 5 horas, mientras que la de los otros factores oscila entre 1 y 3 días. Por dicho motivo, la primera prueba de laboratorio que se altera al iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales es el tiempo de protrombina (TP). De todas maneras, la actividad anticoagulante de estos fármacos es debida fundamentalmente a su efecto sobre el factor X. Por todo ello, el tratamiento con AVK no protege contra la trombosis hasta 3-5 días después de iniciarse. Dado que la vida media de la PC es de 8-10 horas, existe incluso un periodo de tiempo en el que hay un estado de hipercoagulabilidad, por lo que al iniciar un tratamiento anticoagulante en un paciente con trombosis debe mantenerse la heparina hasta pasados al menos 3 días desde el inicio del tratamiento con AVK.

La administración de acenocumarol se comienza con 2-4 mg/día durante 3 días y posteriormente se ajusta la dosis de forma individual. En el caso de que el paciente esté en tratamiento con heparina, se deben solapar ambos fármacos durante al menos 3 días. La dosis de acenocumarol debe controlarse estrechamente, ya que existen múltiples factores que interfieren en su efecto.

El tratamiento dicumarínico prolonga tanto el TP como el TTPA; sin embargo, se utiliza el cociente internacional normalizado (INR) para un control adecuado de la anticoagulación:

$$\text{INR} = (\text{TP paciente})^c / \text{TP control}$$

El exponencial *c* representa el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina empleada en el laboratorio. Ello permite comparar los TP, independientemente de la tromboplastina usada. Los niveles de anticoagulación adecuados se consiguen con valores de

INR entre 2 y 3,5, en función de la enfermedad que se esté tratando.

Los dicumarínicos se absorben por vía intestinal, circulan por el plasma unidos a la albúmina y tienen una vida media de 35 horas. Los fármacos que compiten por la albúmina pueden desplazar al agente e incrementar su concentración plasmática. Los dicumarínicos pasan al hepatocito, donde compiten por la vitamina K, de ahí que las lesiones hepáticas aumenten la vida media de estos fármacos. Los encargados de su metabolismo son los microsomas hepáticos, y todos los agentes que aumentan la síntesis de enzimas microsomales hepáticas disminuyen la vida media de los dicumarínicos.

Muchos fármacos aumentan los efectos biológicos de los AVK (**tabla X**) y, si se administran simultáneamente, sin reducir la dosis de los dicumarínicos, pueden favorecer la aparición de episodios hemorrágicos.

Otros agentes actúan disminuyendo el efecto de los dicumarínicos, con lo que el problema surge con su retirada. A este grupo pertenecen los citados en la **tabla XI**.

La principal contraindicación del tratamiento con AVK es la incapacidad de llevarlo a cabo de manera correcta, bien por desconocimiento de la terapéutica o por falta de colaboración del paciente. Cualquier circunstancia que favorezca la aparición de episodios de hemorragia, como son las intervenciones quirúrgicas, la úlcera gástrica o duodenal, un aneurisma cerebral, etc., así como los antecedentes recientes de hemorragias cerebrales o de otra localización, deben ser motivo para no instaurar un tratamiento con AVK. Asimismo, su administración en pacientes ancianos debe realizarse con precaución.

La complicación más frecuente de la administración de dicumarínicos es la aparición de hemorragias. En caso de que estas sean graves, el tratamiento

Tabla X. Fármacos que aumentan el efecto anticoagulante de los dicumarínicos y su mecanismo de acción

Por desplazar a los dicumarínicos de su unión a la albúmina	Fenilbutazona
Por disminuir la velocidad del metabolismo de los dicumarínicos	Cloranfenicol Cimetidina Metronidazol Alopurinol Fenilbutazona Cotrimoxazol
Por alterar los receptores hepáticos para el fármaco	D-tiroxina
Por disminuir la síntesis de factores dependientes de la vitamina K	Quinidina
Agentes antiplaquetarios	Ácido acetilsalicílico Indometacina Fenilbutazona Clofibrato

Tabla XI. Fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante de los dicumarínicos y su mecanismo de acción

Aumento del metabolismo de los dicumarínicos (por inducción de los microsomas hepáticos)	Barbitúricos Rifampicina Glutetimida
Aumento de la síntesis de factores de la coagulación	Anticonceptivos orales

consiste en la administración de concentrados de complejo protrombínico o plasma fresco (si bien el volumen requerido puede ser importante) o de factor VII_a recombinante en situaciones extremas. La administración oral o intravenosa de vitamina K₁ tiene un efecto diferido, no antes de 3-6 horas.

Anticoagulantes orales de acción directa

Más recientemente han aparecido en el mercado nuevos fármacos anticoagu-

lantes orales con diferentes mecanismos de acción: inhibición directa de la trombina, como el dabigatrán, o inhibición directa del factor X_a como el rivaroxabán, el apixabán o el edoxabán (**tabla XII**).

Actualmente están indicados en la prevención de la ETEV tras cirugía ortopédica de cadera y rodilla, en la prevención del ictus/embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y en el tratamiento inicial y a largo plazo de la ETEV (aunque en los pacientes con ETEV asociada a cáncer el tratamiento de elección son las HBPM).

Los estudios y metaanálisis realizados en estas indicaciones han mostrado de manera consistente que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son al menos tan eficaces como la warfarina (más eficaces en algunos casos) y sobre todo más seguros, disminuyendo de manera muy significativa la incidencia de hemorragia intracraneal.

Se administran por vía oral a dosis fijas por su farmacocinética predecible, aunque hay que prestar atención a la función renal, ya que en pacientes con insuficiencia renal moderada requieren ajuste de dosis y están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave. No requieren monitorización sistemática de laboratorio del efecto anticoagulante, aunque, en caso de necesidad, las pruebas de elección son el tiempo de trombina diluido para el dabigatrán y la determinación cromogénica de la actividad anti- X_a (empleando calibradores específicos) para los inhibidores directos del factor- X_a .

Aunque se trata en general de fármacos de vida media corta y su riesgo hemorrágico es menor que el de los AVK, en caso de hemorragia grave asociada al tratamiento con un ACOD, puede ser necesario revertir su efecto. Se dispone ya de un antídoto específico para el dabigatrán, el idarucizumab. Se trata de una fracción de anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán con mucha más afinidad que la trombina. Para los inhibidores directos del factor X_a en breve se espera disponer de un antídoto, que consiste en un factor X_a truncado (andexanet alfa) que compite con el factor X nativo por la unión al fármaco.

Por el contrario, la utilización de ACOD en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas está contraindicada, ya que en los estudios realizados se ha constatado una mayor incidencia de complicaciones tromboticas y hemorrágicas.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

Se utiliza sobre todo en la EP grave (con inestabilidad hemodinámica) y en casos de trombosis arterial. Un resumen de sus indicaciones y contraindicaciones se expone en las **tablas XIII y XIV**. Los fármacos más utilizados clásicamente han sido dos activadores del plasminógeno, como son la estreptocinasa y la urocinasa, si bien en la actualidad la primera ya no se emplea y el uso de la segunda es cada vez más reducido.

La administración de estreptocinasa puede dar lugar a reacciones febriles, debido a que es una proteína bacteriana, extraña al organismo, y puede interaccionar con anticuerpos naturales antiestreptocinasa. Además, la aparición de anticuerpos impide volver a utilizar el fármaco hasta pasados unos 6-12 meses.

La urocinasa es una endopeptidasa extraída de la orina que tiene una acción selectiva sobre el plasminógeno del coágulo, por lo que es más fibrinolítica que fibrinogenolítica, no provoca reacciones alérgicas ni da lugar a la aparición de anticuerpos.

Sin embargo, en la actualidad el fibrinolítico más empleado es el activador del plasminógeno tisular (r-tPA), obtenido mediante ingeniería genética recombinante. La dosificación depende de la indicación. En el caso de EP, se administra un bolo de 10 mg seguido de 90 mg en perfusión de 2 horas.

El control de la terapia trombolítica se lleva a cabo vigilando los niveles de fibrinógeno, así como controlando los TTPA o TT. Tras su finalización, ha de continuarse con tratamiento anticoagulante con heparina.

La aparición de una hemorragia aguda durante el tratamiento fibrinolítico debe ser tratada mediante la administración de fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, además de transfusión de hematíes y plasma o concentrados de fibrinógeno.

Tabla XII. Características farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales en comparación con los antagonistas de la vitamina K

Característica	Dabigatrán etexilato	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	AVK
Peso molecular (Da)	628	436	459	548	H 1000
Estructura química	Benzamida	Oxazolidinona	Nitrobenzofenona	Piridina tosilato	Cumarínico
Diana terapéutica	Trombina	Factor X _a	Factor X _a	Factor X _a	VKOR
Tipo de inhibición	Directa	Directa	Directa	Directa	Indirecta ¹
Profármaco	Sí	No	No	No	No
Administración	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Biodisponibilidad (%)	6,5	60-80	50	62	> 60
Tiempo hasta pico plasmático (h)	0,5-2	2-3	1-4	1-2	1-3
Tiempo hasta efecto terapéutico (h)	0,5-2	2-3	1-4	1-2	36-72
Interacciones farmacológicas	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ² IBP	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ² Inhibidores e inductores de CYP3A4 ³	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ² Inhibidores e inductores de CYP3A4 ³	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ²	Vitamina K de la dieta Numerosas interacciones farmacológicas
Unión a proteínas (%)	35	92-95	87	40-59	≈ 99

Unión a plaquetas	No	No	No	No	No
Vida media (h) ⁴	14-17	7-12	8-15	8-10	8-11 (acenocumarol) 36-42 (warfarina)
Metabolismo	Conjugación con glucurónido (< 10%)	CYP3A4, CYP2J2 (30%)	CYP3A4 (15%)	CYP3A4 (< 4%)	CYP2C9, 2C19 (acenocumarol) CYP2C9, 1A2, 3A4 (warfarina)
Eliminación biliar/fecal (%)	6	28	75	65	8
Eliminación renal (%)	85 (no modificada)	66	25	35	92
Antídoto	Idarucizumab	Andexanet alfa ⁵	Andexanet alfa ⁵	Andexanet alfa ⁵	Vitamina K
Requieren monitorización	No	No	No	No	Sí (INR)

1. Inhibición de la síntesis de factores dependientes de vitamina K (I, VII, IX, X, proteína C y proteína S). 2. Inhibidores de la glicoproteína P: quinidina, amiodarona, verapamilo, claritromicina, ritonavir, ciclosporina y otros; inductores de glicoproteína P: rifampicina, hierba de San Juan y otros. La administración concomitante de dabigatán y quinidina está contraindicada. 3. Inhibidores potentes de CYP3A4: antimicóticos azoles e inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir); inductores potentes de CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbameceptina, fenobarbital, hierba de San Juan. 4. El límite inferior corresponde a voluntarios sanos jóvenes, mientras que el superior corresponde a sujetos ancianos. 5. Andexanet alfa no está disponible en el momento de la redacción de este capítulo. AVK: antagonistas de la vitamina K; IBP: inhibidores de la bomba de protones; INR: cociente internacional normalizado; VKOR: vitamina K epóxido reductasa.

Tabla XIII. Indicaciones del tratamiento trombolítico

- Tromboembolismo pulmonar masivo con inestabilidad hemodinámica
- Trombosis venosa profunda extensa (ileo-cava)
- Trombosis de la arteria/vena central de la retina (\leq 2-4 horas de duración)
- Obstrucciones agudas arteriales no accesibles a la cirugía
- Infarto agudo de miocardio (cuando no se realice angioplastia)
- Ictus isquémico de reciente instauración (\leq 4,5 horas de duración)

Tabla XIV. Contraindicaciones del tratamiento trombolítico

Absolutas

- Hemorragia interna activa
- Disección aórtica
- Resucitación cardiopulmonar
- Traumatismo craneal reciente ($<$ 2 meses) o proceso expansivo intracraneal
- Fotocoagulación retiniana ($<$ 2 semanas)
- Traumatismo o cirugía reciente (2 semanas)
- Presión arterial $>$ 220/110 mm Hg no controlada
- Accidente cerebrovascular ($<$ 2 meses)

Relativas

- Embarazo
- Traumatismo o cirugía ($>$ 2 semanas)
- Accidente cerebrovascular ($>$ 2 meses)
- Ulcus péptico activo
- Hipertensión arterial crónica grave no controlada
- Diátesis hemorrágica conocida
- Disfunción hepática grave
- Retinopatía proliferativa u otras enfermedades con riesgo hemorrágico intraocular
- Pericarditis con derrame
- Endocarditis bacteriana

TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL

M. Torrabadella de Reynoso, J. Anguita Velasco

Introducción. Donación de sangre y componentes sanguíneos. Compatibilidad pretransfusional. Indicaciones del tratamiento transfusional. Uso de concentrados de hematíes. Uso de concentrados de plaquetas. Uso de plasma fresco congelado cuarentenado o plasma inactivado. Uso de concentrados de granulocitos. Crioprecipitados. Componentes sanguíneos irradiados: definición, propiedades e indicación. Proteínas plasmáticas. Aféresis terapéuticas. Reacciones y efectos adversos de la transfusión. Hemovigilancia

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas ha habido un avance extraordinario tanto en la selección de donantes de sangre y el estudio de las donaciones, como en la producción de los componentes sanguíneos (CS) de alta calidad y seguridad, de forma que en el momento actual el uso terapéutico de CS es uno de los tratamientos más seguros y eficaces. Sin embargo, aún persisten efectos adversos asociados a la transfusión, por lo que la decisión de transfundir debe tomarse tras haber sopesado cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

DONACIÓN DE SANGRE Y COMPONENTES SANGUÍNEOS

En nuestro país, tanto la donación de sangre total como la de CS específicos mediante técnicas de aféresis procede de donantes voluntarios altruistas.

Los donantes son seleccionados de acuerdo con los criterios establecidos en

el Real Decreto 1088/2005. Los principales criterios de selección y exclusión de donantes se detallan en la **tabla I**.

En todas las donaciones es preceptivo el estudio especificado en la **tabla II**, lo que garantiza tanto la seguridad del donante como la de los potenciales receptores de los CS.

Hasta los años setenta la sangre total proveniente de la donación de 450 ml de sangre total fue la base del tratamiento transfusional. En la actualidad, todas las donaciones de sangre son fraccionadas en sus componentes: hematíes, plaquetas y plasma, utilizando sistemas en circuito cerrado de bolsas múltiples que, tras su centrifugación a una determinada velocidad, permiten en una primera fase obtener concentrados de hematíes (CH) y plasma rico en plaquetas (PRP) o hematíes, capa leucoplaquetar (en inglés *buffy coat*) y plasma pobre en plaquetas (PPP), para, en una segunda fase de centrifugación, obtener las plaquetas a partir del PRP o de la capa leucopla-

Tabla I. Criterios principales de selección y exclusión para donación de sangre

Criterios de selección	Causas de exclusión	
Edad: de 18 a 65 años Peso ≥ 50 kg Hemoglobina: Mujeres ≥ 12,5 g/dl Hombres ≥ 13,5 g/dl Intervalo entre donaciones: mínimo 2 meses	Definitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV I/II, enfermedad Chagas • Episodios repetidos de síncope • Historia de coagulopatía hemorrágica • Enfermedad cardiovascular, del SNC, gastrointestinal, genitourinaria, hematológica, inmunológica, metabólica, renal o respiratoria grave, activa, crónica o recidivante • Diabetes insulino dependiente • Hipertensión arterial grave • Antecedente de neoplasia maligna • Encefalopatías espongiiformes transmisibles • Consumo de drogas • Otras
Donaciones al año: Mujeres: tres Hombres: cuatro	Temporal	<ul style="list-style-type: none"> • Brucelosis, osteomielitis, fiebre Q, tuberculosis: 2 años tras curación • Toxoplasmosis: 6 meses • Sífilis: 1 año • Fiebre 38 °C: 2 semanas • Endoscopia instrumental flexible: 4 meses • Tatuaje: 4 meses • Convivencia con contacto doméstico o sexual enfermo de VHB: 4 meses • Embarazo: 6 meses tras parto • Cirugía menor: 1 semana tras curación • Viajes a zonas epidémicas de paludismo, Chagas, virus del Nilo Occidental, HTLV: variable según agente • Otras

HTLV: virus linfotrópico de células T humanas; SNC: sistema nervioso central; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

quetar. Los dos tipos de fraccionamiento están representados gráficamente en la **figura 1**. El proceso de fraccionamiento de la sangre total se ha estandarizado gracias a los separadores celulares automáticos (**fig. 2**).

La mayoría de los centros de transfusión preparan todos los CS leucorreducidos usando filtros específicos (**fig. 3**), por lo que cada unidad de hemocomponente, siguiendo las recomendaciones del

Consejo de Europa, contiene menos de un millón de leucocitos.

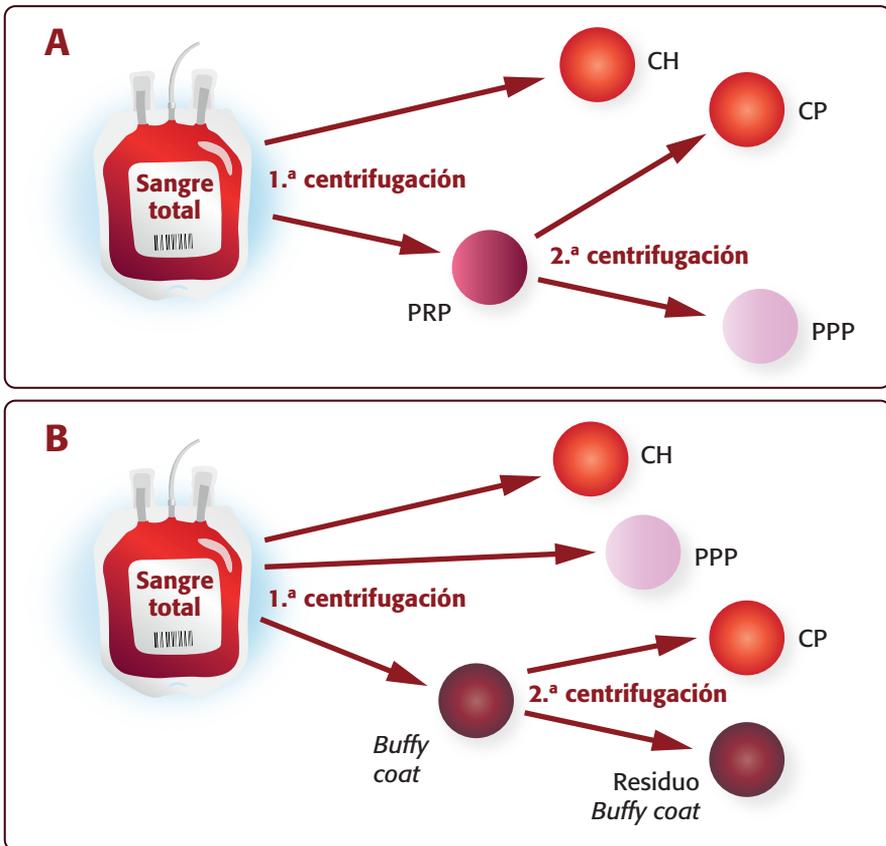
Donación de componentes sanguíneos por aféresis

La disponibilidad de separadores de células, muy seguros y fáciles de manejar, permite que un número cada vez mayor de donaciones sean de componentes selectivos (plaquetas, hematíes,

Tabla II. Estudio preceptivo en las donaciones de sangre y componentes sanguíneos

- Grupo ABO
- Grupo Rh (antígeno Rh D)
- Escrutinio de anticuerpos irregulares (debe incluir prueba de antiglobulina o test de sensibilidad equivalente)
- Estudio de marcadores de enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión:
 - Sífilis: pruebas serológicas
 - Hepatitis B: AgHBs
 - Hepatitis C: anti-VHC y pruebas de amplificación genómica del ácido nucleico (NAT)
 - VIH I/II: anti-VIH I/II
 - Aquellas pruebas necesarias para detectar portadores de otros agentes infecciosos en determinados donantes por sus circunstancias epidemiológicas concretas

AgHBs: antígeno de superficie de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



► **Figura 1.** A. Preparación de un concentrado de hematíes (CH) y de un concentrado de plaquetas (CP) a partir de plasma rico en plaquetas (PRP). B. Preparación de un CH, plasma pobre en plaquetas (PPP) y un CP a partir de *buffy coat*.



► **Figura 2.** Proceso de fraccionamiento de la sangre total mediante un separador celular automático en circuito cerrado.

Imagen cedida por gentileza del Banc de Sang i Teixits de Barcelona.



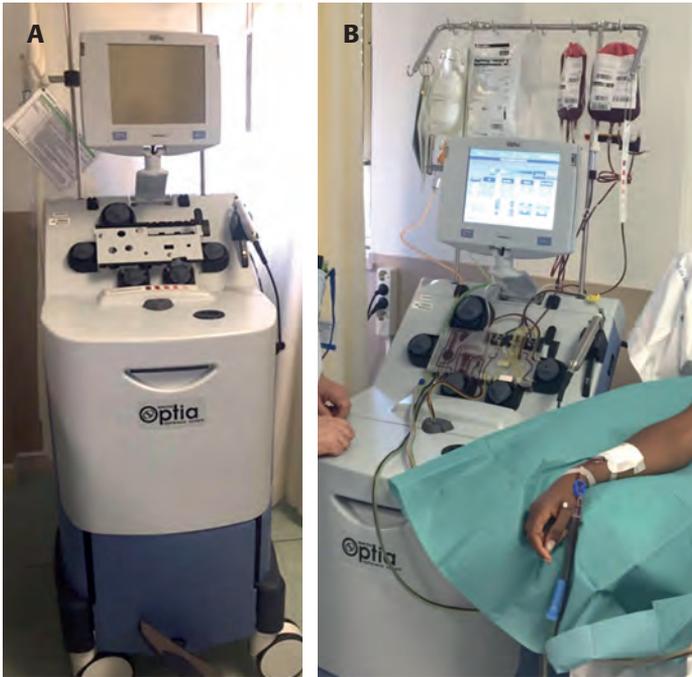
► **Figura 3.** Filtración de la sangre total antes del fraccionamiento para conseguir componentes sanguíneos desleucotizados. Imagen cedida por gentileza del Banc de Sang i Teixits de Barcelona.

plasma o combinaciones de dos componentes ya individualizados); es lo que conocemos como *donaciones de aféresis* (fig. 4).

La obtención y el tratamiento con CS optimiza un recurso tan necesario como escaso, proporcionando a los pacientes el componente o componentes específicos en los que son deficitarios, en la dosis apropiada, reduciendo así los riesgos asociados a los componentes innecesarios que recibirían si el tratamiento se hiciese con sangre total.

Autodonación

La sangre autóloga obtenida por diferentes técnicas (autodonación preoperatoria, hemodilución aguda normovolémica o recuperación intraoperatoria y/o postoperatoria) ha sido la alternativa a la transfusión alogénica más aceptada desde los años setenta en el contexto quirúrgico. Dada la seguridad de la sangre obtenida de donantes altruistas en el momento actual, y teniendo en cuenta los problemas que los programas de



► **Figura 4.** A. Máquina de aféresis o separador celular. B. Máquina de aféresis en funcionamiento. Imagen cedida por el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

autodonación implican por su escaso aprovechamiento (50%), la disminución del sangrado postoperatorio con antifibrinolíticos (ácido tranexámico) en la cirugía ortopédica, la autodonación prequirúrgica y la hemodilución aguda normovolémica, la autodonación se realiza solo en situaciones clínicas muy seleccionadas, quedando reservada a pacientes en los que es difícil encontrar sangre compatible.

La transfusión de sangre autóloga no está exenta de riesgos. La **tabla III** recoge las ventajas e inconvenientes.

COMPATIBILIDAD PRETRANSFUSIONAL

Pruebas pretransfusionales

Las pruebas pretransfusionales se realizan siempre que se administren concentrados de hematíes u otros CS que contengan hematíes (**tabla IV**). Tienen

como objetivo suministrar al paciente CS seguros, eficaces y que no produzcan hemólisis de sus hematíes. Actualmente se recomienda realizar la prueba de “*type and screen*” (tipificación y escrutinio), que consiste en:

- La determinación del grupo ABO del paciente y del CS.
- El escrutinio de anticuerpos antieritrocitarios clínicamente relevantes en el paciente.

La prueba cruzada mayor se reserva a aquellos pacientes en los que la investigación de anticuerpos antieritrocitarios ha resultado positiva. Garantiza que el receptor carezca de anticuerpos frente a los antígenos que poseen los hematíes que van a ser transfundidos. La prueba cruzada tiene dos etapas. En la primera, los hematíes del CH y el suero del receptor son incubados a 37 °C para facilitar la adsorción de los posibles anticuerpos del receptor

Tabla III. Ventajas e inconvenientes de la transfusión de sangre autóloga

Ventajas

- Seguridad respecto a enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión
- Eliminación de los efectos inmunológicos asociados: aloinmunización, inmunomodulación
- Contribución a aumentar la disponibilidad de sangre

Inconvenientes

- Mayor riesgo de llegar anémico a la cirugía
- Bajo índice de utilización (50%)
- Transfusión con umbral superior al recomendado
- Riesgos del acto transfusional presentes
- No reduce la actividad transfusional si se tienen en cuenta las unidades autólogas
- Programación compleja

Tabla IV. Pruebas pretransfusionales

En transfusión de concentrados de hematíes

- Grupo ABO y Rh (antígeno Rh D): del componente y del receptor
- Escrutinio de anticuerpos irregulares (prueba de antiglobulina en tubo o tarjeta) en el paciente
- Prueba rápida de compatibilidad enfrentando suero del paciente y hematíes del donante
- Prueba cruzada mayor: garantiza que los hematíes del concentrado de hematíes seleccionado sean compatibles con los del receptor. Se realiza en los casos en que el escrutinio de anticuerpos irregulares sea positivo

En transfusión de plaquetas y plasma

- Grupo ABO y Rh (antígeno Rh D): del componente y del receptor

sobre los hematíes seleccionados; en una segunda etapa, la adición de suero anti-globulina (suero de Coombs) produciría la aglutinación de los hematíes en el caso de que hubiese anticuerpos adsorbidos en su membrana (véase *fig. 1, capítulo 7*).

Sistemas electrónicos de seguridad transfusional

En la última década se han diseñado sistemas electrónicos que aumentan la seguridad de la transfusión. Se trata de dispositivos que identifican al paciente y

el CH a administrar mediante un código y un sistema electrónico que impide su utilización en caso de falta de coincidencia.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL

La **tabla V** enumera los dos objetivos básicos del tratamiento transfusional.

El tratamiento transfusional consiste en administrar a cada paciente el componente sanguíneo que requiere. El uso de sangre total ha quedado restringido a indicaciones muy concretas.

Tabla V. Objetivos del tratamiento transfusional

- Reponer el componente específico de la sangre que precise el paciente para:
 - Incrementar el transporte de oxígeno a los tejidos (concentrados de hematíes)
 - Corregir las hemorragias debidas a plaquetopenias (concentrados de plaquetas)
 - Normalizar los trastornos de la coagulación (factores de coagulación)
 - Otros (proteínas: albúmina, inmunoglobulinas)
- Combatir el compromiso hemodinámico secundario a hemorragia masiva (concentrados de hematíes, plaquetas y plasma)

USO DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES

Definición y propiedades de los concentrados de hematíes en solución aditiva y leucorreducidos (filtrados)

El CH es la suspensión de hematíes obtenida a partir de la sangre total mediante centrifugación y separación del plasma y de la capa leucoplaquetar (**fig. 1**), y la subsiguiente adición de 100 ml de una solución conservadora que contiene glucosa y adenina (SAGM), y filtrada para reducir leucocitos (**fig. 5**).

Cada unidad debe tener un mínimo de 40 g de hemoglobina y el contenido de leucocitos por unidad debe ser inferior a 1×10^6 . Deben almacenarse a 4 °C (± 2), hasta un máximo aceptado para su uso de 42 días. Durante este periodo los CH son igual de efectivos y pueden utilizarse incluso en neonatos.

Indicaciones

La indicación de los CH se basa en la necesidad de mantener o restablecer en el paciente una oxigenación tisular adecuada cuando está comprometida por anemia.

La edad, el estado cardiovascular y respiratorio del paciente, la velocidad de inicio de la anemia y su progresión son determinantes de la concentración de



► **Figura 5.** Concentrado de hematíes etiquetado, listo para transfundir.

Imagen cedida por gentileza del Banc de Sang i Teixits de Barcelona.

Tabla VI. Indicaciones de la transfusión de concentrados de hematíes en función de la situación clínica del paciente

- Hb > 10 g/dl: la transfusión casi nunca está indicada
- Hb 7-10 g/dl: la transfusión está indicada si existe una clara relación anemia-síntomas del paciente. Con frecuencia no está indicada
- Hb 5-7 g/dl: el juicio clínico es fundamental en la decisión de transfundir
- Hb < 5 g/dl: prácticamente siempre se debe transfundir

Hb: hemoglobina.

hemoglobina a la cual se compromete la oxigenación tisular y que, por tanto, justifica la transfusión de CH. Actualmente existen evidencias de que el criterio restrictivo (hemoglobina ≤ 7 g/dl) para la transfusión reduce la morbimortalidad. Sin embargo, el buen juicio médico sobre las necesidades del paciente es esencial. La **tabla VI** recoge las recomendaciones transfusionales de CH.

En pacientes no sangrantes, clínicamente estables, se recomienda la transfusión de CH de unidad en unidad. Un CH aumentará la hemoglobina de un adulto de unos 65 kg aproximadamente 1 g/dl o un 3% el valor del hematocrito.

USO DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS

Definición y propiedades

- *Plaquetas convencionales.* Es un componente obtenido de la sangre total antes de las 18 horas poscolecta, que contiene la mayor parte de las plaquetas originales. El contenido de plaquetas por unidad varía dependiendo del método de preparación, y oscila entre $4,5$ y $8,5 \times 10^{10}$ en 50-60 ml de plasma; actualmente es usual sustituir el plasma por solución aditiva de plaquetas. Estas se deben almacenar a 22°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) en agitación continua (**fig. 6**) para garantizar la conservación óptima de su viabili-

dad y actividad hemostática hasta un máximo de 7 días. La dosis terapéutica de plaquetas para un adulto se estima convencionalmente en 3×10^{11} , por lo que se preparan mezclas de 4-5 unidades de plaquetas para el tratamiento de cada paciente. El contenido en leucocitos tras la filtración debe ser inferior a 1×10^6 .

- *Plaquetas de donante único (aféresis).* Es el concentrado de plaquetas obtenido de un solo donante, utilizando un separador celular automático (**fig. 4**).

Dependiendo del método de separación, de las plaquetas del donante y del volumen procesado, y de la máquina utilizada, el contenido varía de 2 a 8×10^{11} plaquetas por unidad. Los separadores incorporan dispositivos o sistemas para que el producto final tenga una contaminación de leucocitos inferior a 1×10^6 . La utilización de plaquetas de aféresis permite reducir el riesgo de aloinmunización a antígenos plaquetares al exponer al receptor a un menor número de donantes, y seleccionar donantes compatibles para el tratamiento efectivo de pacientes ya aloinmunizados. Al reducir la exposición del receptor a un elevado número de donantes, el riesgo de transmisión viral o de infecciones bacterianas también disminuye.

El uso de soluciones aditivas para la conservación de las plaquetas permite un almacenamiento de hasta 7 días a 22°C



► **Figura 6.**

Concentrados de plaquetas en un armario agitador.

Imagen cedida por gentileza del Banc de Sang i Teixits de Barcelona.

y disminuye el riesgo de reacciones febriles no hemolíticas debidas a proteínas del donante presentes en el plasma.

Indicaciones de los concentrados de plaquetas

El uso transfusional de los concentrados de plaquetas se basa en su capacidad para prevenir o controlar la hemorragia en pacientes trombopénicos o con trombopatías (**tabla VII**):

- El *uso terapéutico* de plaquetas está indicado en los pacientes con trombopenia o trombopatía que tengan una hemorragia.
- El *uso profiláctico* de plaquetas, con el objetivo de mantener las plaquetas por encima de un determinado umbral para evitar el sangrado, es más discutido, y casi siempre se establece en pacientes con trombopenias por aplasias asociadas a hemopatías malignas y/o tratamiento con quimioterapia y previamente a un procedimiento invasivo y/o cirugía.

En general se acepta un umbral de plaquetas de $10 \times 10^9/l$ para la prescripción de

plaquetas profilácticas. En aquellos pacientes con un aumento del “riesgo hemorrágico” por fiebre, infección, descenso rápido de plaquetas, disminución concomitante de factores de coagulación, heridas abiertas o en tratamiento con fármacos que potencian el sangrado, es razonable transfundir profilácticamente plaquetas cuando el recuento es inferior a $20 \times 10^9/l$.

En sujetos que van a someterse a procedimientos invasivos o cirugía (no del sistema nervioso central), se aconseja la transfusión de plaquetas para mantener un recuento de plaquetas menor de $50 \times 10^9/l$.

La dosis de plaquetas debe ser la necesaria bien para obtener el cese de la hemorragia si la indicación es terapéutica, o bien para alcanzar el umbral de plaquetas considerado seguro en el uso profiláctico; la frecuencia del tratamiento con plaquetas la marcará la evolución clínica de los pacientes.

USO DEL PLASMA FRESCO CONGELADO CUARENTENADO O PLASMA INACTIVADO

En el momento actual, por imperativo legal, el plasma para uso en transfusión

Tabla VII. Indicaciones de la transfusión de plaquetas

Defecto en la producción de plaquetas por médula ósea

- Infiltración neoplásica de la médula ósea
- Anemia aplásica
- Aplasia medular posquimioterapia o irradiación
- Síndromes mielodisplásicos

Trombopenia periférica no inmune con función medular normal

- Transfusión masiva (≥ 10 unidades de concentrado de hematíes y solución de coloides/cristaloides)
- Coagulación intravascular diseminada

Disfunciones plaquetarias

- Congénitas:
 - Trombastenia de Glanzmann
 - Síndrome de Bernard-Soulier
- Adquiridas:
 - Reversibles (uremia, coagulación intravascular diseminada, escorbuto, tratamiento con fármacos)
 - Irreversibles (síndromes mieloproliferativos)

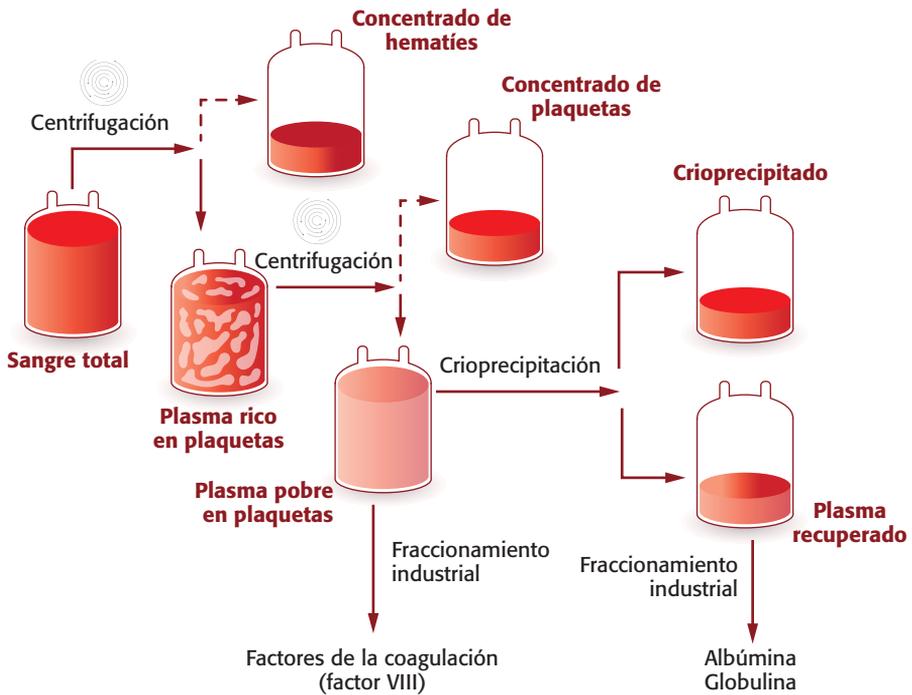
debe haber sido inactivado. Alternativamente, se debe haber mantenido en cuarentena durante un periodo mínimo de 4 meses, hasta que un nuevo estudio del donante para virus verifique su idoneidad como donante y permita usar su plasma almacenado.

Definición y propiedades

- El *plasma fresco congelado cuarentenado (PFCC)* es el componente preparado a partir de una unidad de 450 ml de sangre total (**fig. 7**), o un volumen variable de plasma recogido mediante aféresis (**fig. 8**), y congelado dentro de un periodo de 18 horas poscolecta, que no será liberado para uso transfusional hasta que, en una nueva donación, se verifique que el donante sigue teniendo negativos todos los marcadores serológicos de enfermedades infecciosas transmisibles por trans-

fusión. Contiene niveles normales de factores de coagulación estables, albúmina e inmunoglobulinas, un mínimo del 70% del factor VIII original y, por lo menos, cantidades similares de los otros factores de coagulación lábiles e inhibidores que se dan naturalmente. La estabilidad en el almacenamiento depende de la temperatura. Una temperatura óptima de almacenamiento es de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ o inferior, que permite el almacenamiento durante 12 meses (**fig. 9**).

- El *plasma inactivado (PIN)* es el plasma fresco congelado (PFC) que ha sido sometido a un tratamiento fotodinámico (por ejemplo, azul de metileno y exposición a luz ultravioleta) para la eliminación de los virus con envoltura lipídica. Este tratamiento supone la pérdida del 25-30% del factor VIII y del fibrinógeno presentes en la bolsa original.



► **Figura 7.** Fraccionamiento de los diferentes componentes sanguíneos.



► **Figura 8.** Plasmaféresis.

Indicaciones

Las indicaciones de transfusión de plasma son actualmente muy limitadas, ya que la mayoría de las situaciones clínicas en las que se usaba tradicionalmente pueden tratarse ahora con concentrados de factores plasmáticos purificados.

Su eficacia está demostrada en los siguientes casos:

- *Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)*: como solución de intercambio en el recambio plasmático terapéutico para aportar la metaloproteasa en la que el paciente es deficiente (ADAMTS13).
- *Hemorragia activa de pacientes* con déficits de factores no identificados que precisen un procedimiento invasivo.
- *Déficit congénito o adquirido de factores de coagulación*, si no se dispone del concentrado o concentrados específicos de los factores de coagulación deficitarios.

También puede estar justificado su uso en el fallo hepático agudo, en la coagulación intravascular diseminada (CID) o en la transfusión masiva.



► **Figura 9.** Plasma fresco congelado almacenado a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Imagen cedida por gentileza del Banc de Sang i Teixits de Barcelona.

La dosis estándar es de 12-15 ml/kg y la frecuencia de la transfusión se establece en función de la evolución del cuadro clínico que lo indicó.

USO DE CONCENTRADOS DE GRANULOCITOS

Definición y propiedades

El concentrado de granulocitos es un componente obtenido de un único donante al que previamente se le ha administrado factor estimulante de granulocitos (G-CSF) usando separadores celulares automáticos. Contiene aproximadamente granulocitos superiores a 1×10^{10} , 20-50 ml de hematíes, plaquetas en dosis terapéutica y 200-300 ml de plasma. La temperatura de almacenamiento es de $20\text{-}24\text{ }^{\circ}\text{C}$, y debe administrarse lo antes posible tras su colecta y siempre en las primeras 24 horas de almacenamiento.

Antes de iniciar un tratamiento con granulocitos, debe estar garantizada la disponibilidad de donantes durante la duración previsible del programa.

El paciente debe ser transfundido al menos cada 24 horas, e idealmente cada

12 horas, hasta la resolución de la situación que motivó la indicación.

Indicaciones

El concentrado de granulocitos se indica en pacientes muy seleccionados en los que se contemple como probable su recuperación a corto plazo y en los casos que recoge la **tabla VIII**. Actualmente existe controversia sobre el grado de evidencia de su eficacia.

CRIOPRECIPITADOS

Definición y propiedades

El crioprecipitado humano es la fracción de las proteínas plasmáticas que permanecen insolubles cuando el PFC es descongelado en condiciones apropiadas de temperatura, separado mediante centrifugación intensa y concentrado a un volumen final de 10 a 20 ml libre de células (**fig. 7**).

Contiene una fracción importante de factor VIII (≥ 80 UI), factor de Von Willebrand (40-70%), fibrinógeno (≥ 150 mg), factor XIII (20-30%) y fibronectina

Tabla VIII. Indicaciones de la transfusión de granulocitos

- Neutropenia $< 0,5 \times 10^9/l$ (500/ μ l) con infección grave documentada que no responde al tratamiento antibiótico apropiado después de 48 horas
- Deficiencia funcional de los neutrófilos

(50-60 mg), presentes en el plasma recién extraído y separado.

Actualmente se obtiene a partir de plasma cuarentenado (idealmente, del grupo AB).

Las condiciones de almacenamiento son las mismas que para el PFCC.

Indicaciones

Está indicado en el tratamiento de los déficits heredados o adquiridos de fibrinógeno y de factor XIII, aunque existe la alternativa de utilizar preparados comerciales con concentrados purificados de estos factores. Su uso más frecuente es en la hemorragia masiva y en la hipofibrinogenemia adquirida en la CID.

Las ventajas del crioprecipitado de origen plasmático respecto al recombinante es que proviene de menos donantes y tiene un menor precio.

La dosis recomendada es de 1 g y la frecuencia de la transfusión se determina por el cuadro clínico y la gravedad de la hemorragia.

COMPONENTES SANGUÍNEOS IRRADIADOS: DEFINICIÓN, PROPIEDADES E INDICACIÓN

Cualquier componente que se expone a radiación gamma en dosis de 25 a 40 Gy es considerado un componente "irradiado". La irradiación inactiva los linfocitos T, que son los mediadores de la reacción del injerto contra el huésped asociada a la transfusión (EICH-AT). La irradiación acorta el periodo de almace-

namiento de los CH a 28 días desde la colecta.

Los receptores que reciben hemocomponentes de familiares con los que comparten un haplotipo HLA (antígeno de histocompatibilidad) para el que el donante es homocigoto, así como los que cursan con inmunosupresión profunda, como pueden ser las inmunodeficiencias de linfocitos T graves, los receptores de trasplante hemopoyético, los casos de linfoma de Hodgkin, pacientes en tratamiento con análogos y antagonistas de las purinas, con alemtuzumab o con gammaglobulina antitimocito, y en la transfusión intraútero y exanguinotransfusión, tienen el riesgo de desarrollar EICH-AT, que es mortal hasta en el 90% de los casos, y por tanto, deben recibir todos los hemocomponentes irradiados.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Albúmina

La albúmina se prepara a partir del plasma humano procedente de donantes sanos por precipitación alcohólica. Posteriormente se somete a un proceso industrial de inactivación de patógenos mediante pasteurización a 60 °C durante al menos 10 horas (**fig. 7**). Contiene un 96% de albúmina y un 4% de globulinas y otras proteínas. Se presenta en soluciones al 5% (isoosmótica con el plasma), 10% y 25% (hiperosmóticas). La albúmina está suspendida en una solución salina con hasta 160 mEq de sodio por litro.

Su limitada disponibilidad y su elevado coste obligan a un estricto uso basado en la evidencia. Las indicaciones de la transfusión de albúmina se presentan en la **tabla IX**. No está indicada en las siguientes situaciones: albúmina superior a 2,5 g/dl, hipoalbuminemia en ausencia de edema o hipotensión aguda, malnutrición, shock hemorrágico, quemados en las primeras 24 horas, ente-

ropatías pierde-proteínas y malabsorción, pancreatitis aguda, hemodiálisis, isquemia cerebral, hemodilución aguda normovolémica en cirugía y síndrome de hiperestimulación ovárica.

Uso clínico de las inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas humanas para uso clínico se obtienen, mediante com-

Tabla IX. Indicaciones de la transfusión de albúmina

En situaciones de hipovolemia	Grado de evidencia (GRADE)	En situaciones de hipoalbuminemia	Grado de evidencia (GRADE)
Shock hemorrágico que no responden a cristaloides y coloides	1A	Peritonitis bacteriana espontánea	1C
Trasplante hepático para controlar la ascitis y el edema periférico	1C	Paracentesis > 5 l de volumen	1C
Cirugía mayor (resección hepática > 40% o resección intestinal extensa) cuando tras la normalización del volumen sanguíneo la albúmina sérica es < 2 g/dl	2C	Cirrosis hepática y ascitis refractaria a diuréticos	2C
Quemaduras > 30% de la superficie corporal, después de las primeras 24 horas	2C	Síndrome hepatorenal tipo 1 y 2	2B
Cirugía cardíaca como última opción después de cristaloides y coloides	2C	Síndrome nefrótico con albúmina < 2 g/dl e hipovolemia y/o edema pulmonar	2C
Plasmaféresis terapéutica (no en la PTT) como solución de reposición	2C		
Contraindicación de coloides (embarazo y lactancia, fallo hepático agudo, hipersensibilidad)	2C		

Sistema de evidencia GRADE: grado de evidencia: 1: fuerte, 2: débil; grado de recomendación: A: alto, B: moderado, C: bajo.

PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

plejos procedimientos industriales, a partir de mezclas de plasma de varios miles de donantes. Se diferencian dos tipos de inmunoglobulinas: las inespecíficas y las hiperinmunes, o también denominadas específicas por contener altas concentraciones del anticuerpo específico frente al antígeno que van dirigidas (Rh D, virus de la hepatitis B, rabia, tétanos, citomegalovirus). La disponibilidad de inmunoglobulinas inespecíficas de origen humano, que pueden usarse por vía intravenosa en altas dosis, ha producido un aumento importante en el número de indicaciones clínicas de este derivado plasmático.

La **tabla X** describe las indicaciones clínicas para las cuales existe un mayor grado de evidencia y los objetivos del uso de las inmunoglobulinas inespecíficas.

Concentrados de factores de la coagulación

Los concentrados de factores de la coagulación se obtienen a partir del plasma humano de múltiples donantes que se somete industrialmente a complejos sistemas de procesamiento y diversos métodos de activación o eliminación viral. Se presentan como productos liofilizados y están indicados en pacientes con deficiencias congénitas de factores de la coagulación, de antitrombina, de proteína C y de inhibidor de C1 esterasa. Generalmente estos concentrados de factores deben almacenarse protegidos de la luz y a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Tabla X. Indicaciones de las inmunoglobulinas inespecíficas a altas dosis

Situación clínica	Grado de evidencia (GRADE)
PTI que precisa una elevación rápida de plaquetas por hemorragia grave o procedimiento invasivo	1A
Polineuropatías agudas (síndrome de Guillain-Barré grave) y crónicas	1A
Déficit secundario de anticuerpos IgG en pacientes con LLC y MM	1A
Enfermedad de Kawasaki combinado con AAS	1A
Inmunodeficiencias primarias (enfermedad de Bruton, inmunodeficiencia combinada grave, inmunodeficiencia variable y síndrome hiper-IgM, postrasplante hemopoético)	2C
Gestantes con trombocitopenia neonatal aloinmune y niños con EHRN graves que no responden a fototerapia	2C
Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson con compromiso vital	2C

Sistema de evidencia GRADE: grado de evidencia: 1: fuerte, 2: débil; grado de recomendación: A: alto, B: moderado, C: bajo.

AAS: ácido acetilsalicílico; EHRN: enfermedad hemolítica del recién nacido; Ig: inmunoglobulina; LLC: leucemia linfática crónica; MM: mieloma múltiple. PTI: púrpura trombocitopénica inmune.

Actualmente, gracias a las técnicas de biología molecular, es posible obtener la mayoría de los factores de la coagulación con metodología recombinante; en concreto, disponemos de los factores VIII, IX y factor VII activado, entre otros. Con estos productos se evita la transmisión de enfermedades, por lo que en muchos países desarrollados es el tratamiento de elección. Sin embargo, se ha demostrado una mayor frecuencia en el desarrollo de anticuerpos inhibidores en pacientes con hemofilia A cuando el factor administrado es recombinante (Peyvandi AF et al. N Engl J Med. 2016;374:2054-64).

Las indicaciones de los diferentes concentrados de factores de la coagulación disponibles son las siguientes:

- *Concentrado de factor VIII*: está indicado en el tratamiento de las hemorragias y su prevención en pacientes con hemofilia A.
- *Concentrado de factor IX*: está indicado en el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B.
- *Concentrados de complejo protrombínico (CCP)*: se obtiene, al igual que el factor VIII, por fraccionamiento a partir de mezclas de plasma. Contiene factores II, VII, IX y X y anticoagulantes naturales como las proteínas C y S. Su indicación básica es el tratamiento de la hemofilia B, aunque para esta enfermedad también existe el factor IX recombinante. El CCP se puede usar en deficiencias congénitas o adquiridas (por ejemplo, en el tratamiento con fármacos antivitaminas K con hemorragia o que requieran una reversión rápida de su efecto) de factores II, VII, IX y X. También estarían indicados en deficiencias combinadas del factor VII y X y de antitrombina, así como en el trata-

miento de pacientes con inhibidores adquiridos de factor VIII (actividad de derivación sobre dicho factor). Recientemente, los CCP se han recomendado para la reversión del efecto anticoagulante de los nuevos fármacos anticoagulantes con efecto sobre el factor Xa (rivaroxabán, apixabán). Están contraindicados en las deficiencias adquiridas del complejo de la protrombina asociadas a hepatopatía, en las que su uso se ha relacionado con el desarrollo de trombosis y CID, debido a los bajos niveles de antitrombina III (AT-III) circulante en estos pacientes.

- *Concentrado de antitrombina*: está indicado en el tratamiento de la deficiencia hereditaria de antitrombina en pacientes que padecen trombosis y profilácticamente cuando son sometidos a cirugía. Su uso en las deficiencias adquiridas es controvertido.
- *Concentrados de fibrinógeno*: están indicados en la hipofibrinogenemia y en la disfibrinogenemia, y también en situaciones de traumatismos sangrantes o CID con niveles de fibrinógeno inferiores a 100 mg/dl.

AFÉRESIS TERAPÉUTICAS

Las plasmaféresis, las citaféresis y la exanguinotransfusión mediante separador celular automático también forman parte de la medicina transfusional. Todos estos procedimientos eliminan componentes plasmáticos o celulares anómalos, en número o concentraciones anormales, o aportan al paciente elementos en los que es deficitario.

Plasmaféresis terapéuticas

Sus objetivos e indicaciones se resumen en las **tablas XI y XII**.

Tabla XI. Objetivos del tratamiento con plasmaféresis

- Reducir/eliminar:
 - Anticuerpos
 - Complejos inmunes
 - Proteínas/paraproteínas
 - Tóxicos
- Aportar algún componente plasmático del que el paciente sea deficitario: su indicación es la púrpura trombocitopénica trombótica, para aportar la metaloproteasa (ADAMTS13)

Tabla XII. Indicaciones de las plasmaféresis terapéuticas

Enfermedades neurológicas

- Síndrome de Guillain-Barré agudo
- Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda/crónica
- Enfermedad desmielinizante inflamatoria aguda del sistema nervioso central
- Miastenia grave

Enfermedades renales

- Síndrome de Goodpasture
- Glomerulonefritis focal y segmentaria
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva (asociada a ANCA)

Enfermedades metabólicas

- Hipercolesterolemia familiar (adsorción selectiva)
- Síndrome de Refsum
- Enfermedad de Wilson fulminante

Enfermedades autoinmunes y reumáticas

- Crioglobulinemia
- Púrpura trombocitopénica idiopática (inmunoadsorción)
- Artritis reumatoide (inmunoadsorción; linfoplasmaféresis)
- Crisis agudas de lupus eritematoso sistémico

Enfermedades hematológicas

- Hiperviscosidad por paraproteinemia
- Fallo renal agudo en el mieloma múltiple
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Hemólisis inmune por aglutininas A/B en:
 - Trasplante de progenitores hematopoyéticos ABO incompatibles
 - Trasplante de órganos sólidos ABO incompatibles
- Púrpura postransfusión
- Hemorragia asociada a inhibidores de la coagulación circulantes
- Linfoma de células T cutáneo (fotoféresis)
- Enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica (fotoféresis)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

Exanguinotransfusión con separador celular automático

A través de este procedimiento se eliminan grandes cantidades de hemáties de un paciente (más del 80% de la masa de eritrocitos) y se lleva a cabo la reposición con hemáties normales de un donante.

Actualmente su principal indicación es la anemia de células falciformes (tratamiento y prevención del ictus). También se podría emplear en las intoxicaciones por metanol y dióxido de carbono, además de en la hemólisis fulminante (malaria, babebiosis).

Citaféresis terapéuticas

Las indicaciones de las diversas citaféresis son las siguientes:

- *Trombocitoféresis*: está indicada en pacientes con trombocitosis esencial hemorrágica, únicamente si al elevado número de plaquetas ($> 1.000 \times 10^9/l$) se asocian síntomas de trombosis y/o hemorragia. La eficacia del tratamiento es transitoria.
- *Leucocitoféresis terapéutica*: está indicada para el tratamiento y/o prevención del síndrome hiperleucocitósico en las leucemias mieloides y linfoides, evitando así la morbimortalidad precoz asociada a la obstrucción de vasos a nivel cerebral y pulmonar, y las complicaciones renales y metabólicas asociadas a la lisis tumoral en el inicio del tratamiento.
- *Eritrocitoféresis terapéuticas*: el uso de separadores celulares para eliminar hemáties normales se puede emplear en dos entidades:
 - *Politemia vera*: como alternativa a la sangría convencional. El objetivo es evitar los efectos de la hi-

perviscosidad y de la hipervolemia asociadas al aumento de la masa total de eritrocitos.

- *Hemocromatosis*: para reducir el depósito de hierro al estimular la eritropoyesis.

REACCIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN. HEMOVIGILANCIA

Aunque la transfusión de CS es uno de los tratamientos médicos más seguros, persisten riesgos residuales, tanto asociados al acto transfusional como a largo plazo, los cuales se enumeran en la **tabla XIII**.

En la **tabla XIV** se muestra un resumen de las reacciones inmediatas clasificadas por su gravedad y la actitud que debemos adoptar cuando se producen.

Reacciones hemolíticas agudas

Causa

La mayoría son causadas por transfusión de CH ABO incompatibles: por ejemplo, la transfusión de sangre A, B o AB a un paciente O. Los anticuerpos anti-A y/o anti-B pueden activar la secuencia completa del complemento, lo que, además de producir la hemólisis intravascular aguda, implica la activación del sistema de la coagulación y la liberación de aminas vasoactivas. Todo ello puede llevar al desarrollo de CID, trastornos vasomotores y fracaso renal, y puede conducir a la muerte. Generalmente se deben a errores humanos en el etiquetado de las muestras pretransfusionales o en la identificación del paciente en el momento de la administración. Constituyen la causa de muerte evitable asociada a transfusión más frecuente.

La hemólisis aguda de causa no inmune puede producirse por calenta-

Tabla XIII. Principales efectos y reacciones adversas de la transfusión y riesgo residual de la transfusión de hemáties

	Origen inmunológico	Origen no inmunológico
Inmediatos	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción febril no hemolítica (RR 1:60) • Lesión aguda pulmonar asociada a transfusión (TRALI) (RR 1:12.000) • Reacción hemolítica aguda (RR 1:1.972.000) • Reacción alérgica (RR 1:250) • Aloinmunización con destrucción plaquetar inmediata 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga circulatoria (RR 1:100) • Contaminación bacteriana • Hemólisis no inmune • Reacciones hipotensivas
Retardados	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción hemolítica retardada • Aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios, plaquetarios, leucocitarios o proteínas plasmáticas • Púrpura postransfusional • Enfermedad injerto contra huésped • Inmunomodulación 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección por VHB (RR 1: 843.000) • Infección por VHC (RR 1:1.149.000) • Infección por VIH (RR 1:1.467.000) • Hemosiderosis transfusional

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RR: riesgo residual.

Adaptada de: Carson JL, et al. Clinical practice guidelines from the AABB. Red blood cell transfusion thresholds and storage. JAMA. 2016;316(19):2025-2035. Doi: 10.1001/jama.2016-9185

miento inapropiado del CH, por la administración en la misma vía de soluciones hipertónicas o hipotónicas, o por su paso a la circulación en grandes volúmenes a partir de lavados vesicales.

Clínica

La clínica consiste en escalofríos, fiebre, dolor a lo largo de la vena por la que se está realizando la transfusión, dolor lumbar o torácico, disnea, hipotensión, orina oscura y hemorragia incontrolada por CID.

Tratamiento

Consiste en la supresión inmediata de la transfusión y su notificación al servicio de transfusión. Estos pacientes

generalmente precisan ser ingresados en unidades de cuidados intensivos para el tratamiento de la hipotensión y el abordaje apropiado para evitar el fracaso renal y la CID, que habitualmente requiere mantener un flujo urinario superior a 100 ml/hora perfundiendo suero fisiológico, manitol y diuréticos, aminas vasoactivas si existe hipotensión y diálisis si acontece insuficiencia renal.

Prevención

Es el aspecto fundamental. Es preciso realizar el seguimiento de los procedimientos a lo largo de todo el proceso transfusional, con la identificación apropiada y rigurosa de muestras, CS y del paciente en la cabecera de la cama.

Tabla XIV. Efectos adversos inmediatos de la transfusión y su tratamiento

Signos	Síntomas	Posible causa	Tratamiento
Reacciones leves			
Urticaria/ exantema	Prurito	Alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • Parar la transfusión • Valorar al paciente • Antihistamínico • Restablecer la transfusión si no hay otros síntomas
Reacciones moderadas			
Enrojecimiento Urticaria Escalofríos Fiebre Inquietud Taquicardia	Ansiedad Prurito Palpitaciones Disnea leve Cefalea	Alérgica (gravedad moderada) Reacción alérgica febril transfusional no hemolítica: anticuerpos a leucocitos o plaquetas, anticuerpos a proteínas incluyendo IgA, posible contaminación con pirógenos y/o bacterias	<ul style="list-style-type: none"> • Parar la transfusión y mantener la vía i.v. con solución salina • Avisar al médico • Antihistamínico, paracetamol • Investigación de la reacción: enviar al ST el CS y muestras del paciente
Reacciones graves			
Escalofríos Fiebre Desasosiego Hipotensión Taquicardia Orina oscura Hemorragia inexplicable (CID)	Ansiedad Dolor torácico Dolor en el punto de infusión Dificultad respiratoria Dolor lumbar/dorsal Cefalea Disnea	Hemólisis aguda intravascular (¿error transfusional?) Contaminación bacteriana/shock séptico Sobrecarga de líquidos Reacción anafiláctica Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	<ul style="list-style-type: none"> • Parar la transfusión y mantener la vía i.v. con solución salina • Según las necesidades del paciente: <ul style="list-style-type: none"> – Infusión de líquidos para evitar la hipotensión – Oxigenoterapia en dificultad respiratoria – Adrenalina y esteroides en reacción anafiláctica – Diuréticos en sobrecarga de volumen • Registrar el problema en el impreso apropiado y enviarlo al ST con el CS implicado y muestras de sangre postransfusionales • Tratamiento posterior según la causa

CID: coagulación intravascular diseminada; CS: componente sanguíneo; IgA: inmunoglobulina A; i.v: intravenosa; ST: servicio de transfusión.

Contaminación bacteriana/sepsis

Causa

Las bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, pueden contaminar los CS en el momento de la colecta y multiplicarse durante el almacenamiento. El CS implicado con mayor frecuencia en esta complicación es el concentrado de plaquetas.

Clínica

Consiste en fiebre muy alta durante la transfusión o en las horas inmediatamente posteriores, escalofríos, hipotensión grave, náuseas y/o diarrea.

Tratamiento

Se debe suspender la transfusión y notificarlo al servicio de transfusión, e iniciar el tratamiento de soporte y la antibioterapia de amplio espectro. Asimismo, ha de realizarse un hemocultivo del paciente y un cultivo del CS implicado.

Prevención

Se debe proceder a la inspección del CS antes de la transfusión; algunas bacterias modifican su aspecto (color anormal, coágulos, agregados, hemólisis). No se ha de prolongar la infusión del CS más tiempo del especificado en los procedimientos de administración.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

Esta lesión, denominada en inglés *transfusion related acute lung injury* (TRALI), es poco frecuente pero muy grave. Se debe sospechar en aquellos pacientes que 2 a 8 horas después de la transfusión desarrollan dificultad respiratoria con

edema pulmonar bilateral e hipoxemia, sin que exista causa cardiogénica o pulmonar para estas manifestaciones. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales o alveolares bilaterales.

Causa

La lesión puede originarse por dos motivos:

- La presencia de anticuerpos anti-leucocito en el plasma del donante frente a antígenos de neutrófilos, antígenos HLA I-II o la liberación de sustancias biológicamente activas durante el almacenamiento como citocinas o lípidos que activan el complemento y conducen al secuestro de leucocitos en el pulmón, produciendo el daño del endotelio vascular.
- El paso de agua desde el intersticio pulmonar al alvéolo, que ocasiona el edema agudo de pulmón.

Tratamiento

Consiste en proporcionar soporte respiratorio a los pacientes (pueden necesitar ventilación mecánica).

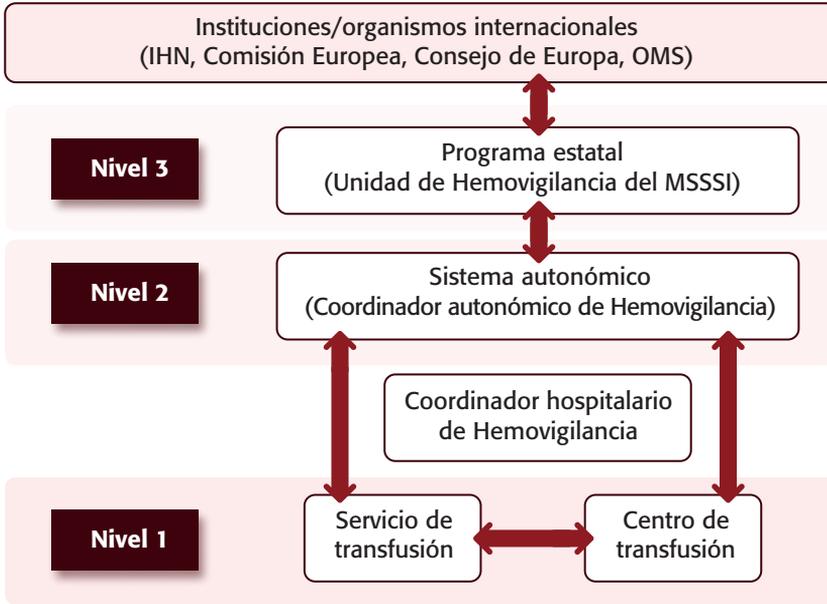
Hemovigilancia

La hemovigilancia es el conjunto de procedimientos de vigilancia organizados relativos a los efectos y reacciones adversas que pueden producirse a lo largo de toda la cadena transfusional. Su objetivo fundamental es conocer las reacciones y efectos adversos de la transfusión (pacientes, donantes, CS), su prevalencia y las causas responsables de los mismos para conocer las partes más vulnerables de la cadena transfusional.

Existe un marco legal a nivel europeo y nacional por el que se determinan

los principios y requisitos mínimos que deben cumplir los sistemas de hemovigilancia. Debe ser comunicada la detección de cualquier efecto o reacción ad-

versa grave asociada a la transfusión. En la **figura 10** se muestra la estructura del Sistema Español de Hemovigilancia con sus tres niveles.



► **Figura 10.** Estructura del Sistema Español de Hemovigilancia.

IHN: International Haemovigilance Network (Red Internacional de Hemovigilancia); MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; OMS: Organización Mundial de la Salud.

CITOGENÉTICA EN HEMATOLOGÍA

J. M. Hernández Rivas, F. Prósper Cardoso

Introducción. Técnicas de análisis genético y epigenético. Aplicaciones de la citogenética molecular. Conclusiones

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de estudiar el núcleo celular ha ofrecido, desde ya hace muchos años, un conocimiento fundamental de los cambios genéticos responsables de los procesos que suceden durante la transformación maligna de las células. Además de su aplicación en las hemopatías malignas, el estudio cromosómico es indispensable en otras enfermedades hematológicas como la anemia de Fanconi y en el seguimiento del injerto en los pacientes trasplantados siempre que el receptor y el donante sean de distinto sexo. A las técnicas de citogenética convencional se ha añadido la metodología de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridization*), que permite la visualización dentro del núcleo (en interfase o en metafase) de las sondas marcadas con fluorocromos y que reconocen secuencias génicas específicas. La incorporación de nuevos fluorocromos ha permitido, además, que las posibilidades de hibridación se multipliquen y sea posible marcar cada cromosoma en un color, lo que se denomina *cariotipo en colores* o SKY (del

inglés *spectral karyotyping*). A lo largo del presente siglo, a estas tecnologías se ha incorporado la posibilidad de analizar, en un solo experimento, la expresión de la mayoría de los genes o de sus polimorfismos mediante la aplicación de los biochips. Y durante esta década se han realizado numerosos estudios de secuenciación del genoma humano y se dispone de muchos datos de la secuenciación de exomas completos de casi todas las neoplasias. Junto a ello se han desarrollado tecnologías que permiten analizar de forma global el epigenoma celular, es decir, los mecanismos que condicionan modificaciones de la expresión de genes sin cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), y que incluye la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Por tanto, el estudio del genoma, del epigenoma y del transcriptoma celular es un campo en continua evolución que permite avanzar de manera notable en el conocimiento de las alteraciones que condicionan la transformación de una célula normal en una célula tumoral.

La aplicación de estas metodologías al estudio de las hemopatías malignas

ha ayudado en su clasificación, y en muchas ocasiones la presencia de estas aberraciones citogenéticas ha contribuido a establecer el pronóstico de la enfermedad e incluso indicar tratamientos específicos. Por todo ello, muchas decisiones terapéuticas están basadas en estos hallazgos genéticos. Por esta razón, el estudio de las alteraciones genéticas se incluye como esencial en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (2008 y 2016).

TÉCNICAS DE ANÁLISIS GENÉTICO Y EPIGENÉTICO

Citogenética convencional

A pesar de que las técnicas de citogenética convencional cuentan con más de medio siglo de existencia, siguen proporcionando una valiosa información clínica, por lo que son uno de los pilares en los que se sustenta el diagnóstico de las hemopatías. En la actualidad, el análisis de los cromosomas es obligado en el estudio de la sangre y de la médula ósea (MO) en las hemopatías malignas. En algunas ocasiones se dispone de sondas de FISH específicas que complementan los hallazgos obtenidos por citogenética. En otras, el diagnóstico se basa exclusivamente en el cariotipo de los pacientes, como en el caso de la determinación de roturas cromosómicas, hallazgo característico de los pacientes con anemia de Fanconi. La muestra que se cultiva en los estudios citogenéticos puede proceder de cualquier tejido: sangre, MO, líquido amniótico, ganglio, bazo, masas o derrames tumorales. Es imprescindible que la muestra no esté contaminada en el momento de su cultivo y que el transporte hasta el laboratorio de citogenética sea lo más rápido posible. Las condiciones de cultivo varían en relación con el tipo de tejido que se pretende analizar y con el diagnóstico de

sospecha de la enfermedad. Una vez cultivada, se procede a la recolección de los cromosomas y, posteriormente, estos se tiñen adoptando el patrón característico de bandeado cromosómico.

Tanto la definición de clonalidad como la nomenclatura citogenética son revisadas periódicamente por un comité internacional de expertos, el *International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN). La nomenclatura del ISCN es el idioma que permite la comprensión de las alteraciones citogenéticas. Estas se ordenan de manera numérica, comenzando por el primer cromosoma afectado en una alteración. En el caso de las alteraciones numéricas, el cromosoma afectado va precedido de un signo que indica su ganancia o su pérdida (por ejemplo, +8 en el caso de un cromosoma 8 adicional, o -5 en el caso de pérdida del cromosoma 5). Las alteraciones estructurales son más difíciles de anotar, pero siguen los mismos principios. Así, la presencia de una $t(9;22)(q34;q11)$ significa que hay un intercambio recíproco de material entre los cromosomas 9 y 22, y más en concreto entre la banda q34 del cromosoma 9 y la banda q11 del cromosoma 22.

Para que un hallazgo citogenético sea considerado clonal y, por tanto, patológico, es preciso que al menos dos mitosis tengan una ganancia del mismo cromosoma o presenten la misma alteración estructural. En el caso de las pérdidas, denominadas *monosomías*, es necesario que tres metafases o más presenten la pérdida del mismo cromosoma.

Los principales tipos de alteraciones citogenéticas, tanto numéricas como estructurales, y su significado se recogen en la **tabla I**. Cuando hay varias alteraciones citogenéticas, el cariotipo se denomina *complejo*, si bien el número de cromosomas necesarios para que un cariotipo se considere complejo difiere en-

Tabla I. Principales tipos de alteraciones citogenéticas

Abreviatura	Significado	Concepto	Ejemplo
+	Trisomía	Ganancia de un cromosoma	+8
-	Monosomía	Pérdida de un cromosoma	-7
t	Traslocación	Intercambio recíproco de material genético entre dos o más cromosomas	t(9;22)
der	Cromosoma derivado	Intercambio no recíproco de material genético entre dos o más cromosomas	der(9)t(9;22)
del	Delección	Pérdida de material genético dentro de un brazo de un cromosoma	del(5)
inv	Inversión	Intercambio recíproco de material genético dentro del mismo cromosoma	inv(16)
i	Isocromosoma	Pérdida completa de un brazo de un cromosoma acompañada de la duplicación del otro brazo	i(17)(q10)

tre los grupos de investigadores (más de tres o más de cinco). La presencia de un cariotipo complejo se asocia a mal pronóstico, pues supone la existencia de un daño cromosómico muy importante en el tumor analizado.

Hibridación fluorescente *in situ*

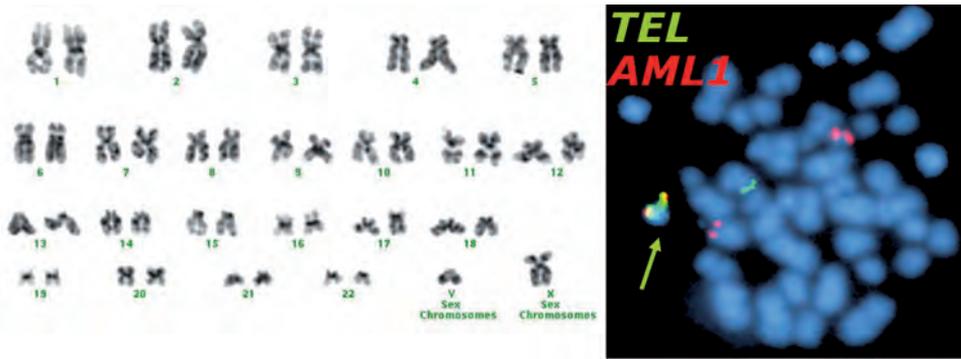
La FISH se basa en el uso de sondas marcadas con un fluorocromo que reconocen secuencias específicas del ADN genómico. Estas sondas pueden ser específicas de centrómeros o de una región genómica (generalmente de un gen). Tras la hibridación con núcleos en interfase o en metafase, es posible observar la presencia de ganancias, pérdidas o fusiones entre genes. Esta metodología se usa para confirmar el diagnóstico de las hemopatías que tienen una alteración característica, como la t(9;22) en la leucemia mieloide crónica (LMC) (fusión *BCR/ABL*) o la t(15;17) en la leucemia aguda promielocítica (fusión *PML/*

RARA). Como hemos referido en los capítulos previos, su uso ha contribuido a un mejor seguimiento de la enfermedad en los pacientes con alteraciones específicas, numéricas o estructurales en el momento del diagnóstico.

A diferencia de la citogenética convencional, la mayoría de las técnicas de FISH no precisan de células tumorales en división, por lo que son de gran ayuda en el estudio de muestras en las que no se han obtenido metafases. Además puede aplicarse directamente sobre células extendidas de sangre periférica o MO, imprevistas de tejido en fresco o congelado y tejido seccionado y parafinado.

Sondas para la hibridación fluorescente *in situ*

Se dispone de un gran número de sondas para el estudio de las alteraciones genéticas frecuentes en las neoplasias. Las sondas usadas en la FISH se pueden clasificar en:



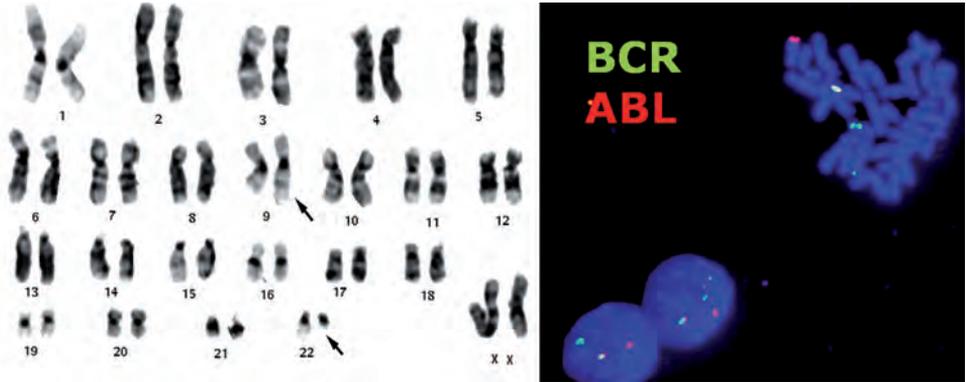
► **Figura 1.** Paciente con leucemia aguda linfoblástica B. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(12;21)(p13;q22)$ *TEL-AML1*, *ETV6-CBFA2*. Esta traslocación no se observa mediante citogenética convencional.

- **Sondas centroméricas.** Son específicas de cada centrómero, por lo que sirven para diferenciar los cromosomas entre sí. Los centrómeros contienen secuencias repetitivas de ADN, específicas de cada uno de ellos (con la excepción, en los humanos, de los centrómeros de los cromosomas 13 y 21, que contienen muchas homología). Por ello, son el tipo de sondas indicado para estudiar las alteraciones numéricas, como las trisomías y las monosomías.
- **Sondas que hibridan simultáneamente con múltiples secuencias del cromosoma.** Se denominan *sondas de pintado cromosómico*. Solo pueden utilizarse en metafase y sirven para detectar alteraciones estructurales (traslocaciones, cromosomas marcadores, derivados, etc.) difíciles de identificar con la citogenética convencional, como la $t(12;21)$ en la leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) del niño (**fig. 1**).
- **Sondas que hibridan con una única secuencia de ADN.** Estas sondas permiten sobre todo detectar reordenamientos estructurales de

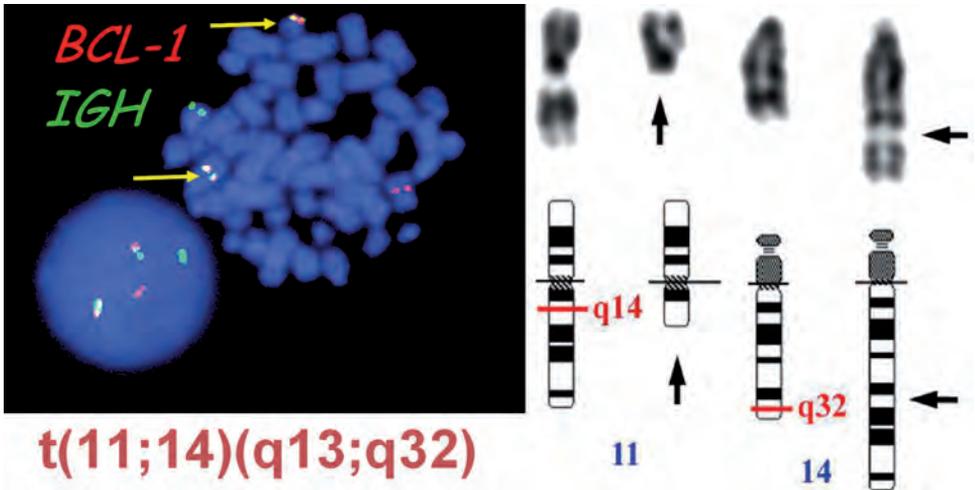
genes o de regiones cromosómicas concretas. Para poder utilizarlas es necesario conocer *a priori* la región candidata a estudio en cada enfermedad. Son de mucha utilidad en el estudio de las fusiones génicas, de las pérdidas de un fragmento cromosómico y de las amplificaciones génicas. Sus principales aplicaciones se describen en la **tabla II** y en las **figuras 2 y 3**.

Otras técnicas de hibridación fluorescente *in situ*

Además de la FISH de uno o dos colores, las más utilizadas en la clínica, hay otras modalidades de FISH usadas con menos frecuencia en la práctica clínica, como: 1) la hibridación genómica comparada (HGC), donde se produce la hibridación de ADN tumoral y normal frente a cromosomas normales, y 2) la hibridación *in situ* multicolor, que combina varios fluorocromos para visualizar distintas regiones cromosómicas. Se usa para determinar qué cromosomas están implicados en el caso de los cariotipos complejos o cuando los cromosomas afectados no están bien definidos.



► **Figura 2.** Paciente con leucemia mieloide crónica. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(9;22)(q34;q11)$. Fusión BCR/ABL .



► **Figura 3.** Paciente con linfoma de células del manto. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(11;14)(q13;q32)$.

Biochips

Un biochip o *microarray* permite el análisis de grandes cantidades de genes o de secuencias genéticas en un solo experimento. Los biochips son colecciones ordenadas de secuencias genéticas fijados a un soporte sólido. En general, estas secuencias son oligonucleótidos, aunque sobre estos pueden fijarse otras estructuras como cADN, BAC (cromosomas arti-

ficiales de bacterias), etc. Tras el marcaje del ADN o del ácido ribonucleico (ARN) de la muestra que se quiere analizar y su posterior hibridación al biochip, es posible analizar, en un solo experimento, la mayoría de las secuencias genéticas o de los ARN de un conjunto de células. Los biochips se han aplicado al estudio de las leucemias y de los linfomas, demostrando que el perfil de expresión génica (ARN) de cada tipo molecular de LAL o LAM es distinto. Su

Tabla II. Alteraciones citogenéticas con intercambio de material genético más características de las hemopatías malignas

Traslocación	Genes fusionados	Enfermedad
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR/ABL</i>	LMC, LAL-B
t(8;21)(q21;q22)	<i>RUNX1/RUNX1T1</i>	LAM
inv(16)(p13q22)	<i>BFB/MYH11</i>	LAM M4 Eo
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML/RARA</i>	Leucemia promielocítica
t(9;11)(p22;q23) ²	<i>MLLT3/MLL</i>	LAM
t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK/NUP214</i>	LAM
inv(3)(q21q26)	<i>RPN1/EVI1</i>	LAM
t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15/MKL1</i>	LAM megacarioblástica
t(5;12)(q31;p13)	<i>PDGFR-beta/ETV</i>	LMMC Eo
t(4;11)(q21;q23)2	<i>AF4/MLL</i>	LAL
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6/RUNX1³</i>	LAL-B
t(1;19)(q23;p13)	<i>TCF3/PBX1⁴</i>	LAL-B
t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1/IGH</i>	LCM, MM
t(14;18)(q32;q21)	<i>IGH/CCND2</i>	Linfoma folicular
t(11;18)(q21;q21)	<i>API2/MALT1</i>	Linfoma MALT extranodal
t(8;14)(q24;q32)	<i>C-MYC/IGH</i>	Linfoma de Burkitt
t(4;14)(p16;q32)	<i>FGFR3,MMSET/IGH</i>	MM
t(14;16)(q23;q23)	<i>IGH/CMAF</i>	MM

1. También llamados *AML1/ETO*. 2. El gen *MLL* puede reordenarse con muchos otros genes.

3. También denominado *TEL/AML1*. 4. También denominado *E2A/PBX1*.

LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LCM: linfoma de células del manto; LMC: leucemia mieloide crónica; LMMC Eo: leucemia mielomonocítica crónica con eosinofilia; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; MM: mieloma múltiple.

aplicación al estudio de los linfomas difusos de células grandes ha definido nuevos tipos (BCG y ABC), que presentan pronósticos diferenciados (véase capítulo 18). Los estudios de ADN mediante biochips han definido nuevas regiones cromosómicas alteradas en las hemopatías malignas y representan una herramienta complementaria a la citogenética molecular.

Secuenciación masiva (*next generation sequencing, NGS*)

El creciente desarrollo de todas las metodologías de estudio del ADN debido a la secuenciación completa del genoma

humano junto con los avances en el campo de la química, robótica e informática, ha permitido que la secuenciación completa del genoma tumoral sea una realidad. La secuenciación del primer genoma humano supuso el esfuerzo coordinado de muchos laboratorios de investigación y la inversión de cientos de millones de euros durante varios años. Sin embargo, en la actualidad, es posible secuenciar un exoma humano completo en muchos laboratorios con un coste inferior a 3.000 euros y en varias horas. Esta situación ha permitido la secuenciación del exoma de más de 10.000 tumores y definir la presencia de nuevas mutaciones en

estas enfermedades. Es previsible que, con el tiempo, el diagnóstico genético en cáncer se base en las técnicas de NGS. Estas metodologías permiten secuenciar ADN, ARN y micro-ARN (miARN) y analizar las regiones promotoras de los genes mediante la técnica de CHIP-seq. Sin embargo, a nivel clínico la NGS se aplica mediante el uso de paneles específicos de genes, alterados con más frecuencia en las distintas enfermedades.

Metilación del ADN

Uno de los sistemas que las células utilizan para regular la expresión de genes es la adición de un grupo metilo en la posición 5' de una citosina. Estas modificaciones se producen en regiones específicas del genoma donde una citosina (C) está precedida por una guanina (G). Las regiones enriquecidas en CG se denominan CpG. Tradicionalmente se pensaba que la metilación se producía casi de forma exclusiva en regiones reguladoras del genoma, fundamentalmente en regiones promotoras, y que esta modificación se asociaba a un silenciamiento génico, pero aunque este concepto sigue siendo parcialmente vigente, hoy sabemos que la metilación afecta por igual a regiones intergénicas y regiones *enhancers*, entre otras, y que su efecto biológico puede variar. Hoy se conocen tanto las enzimas responsables de introducir los grupos metilo (ADN-metiltransferasas) como las que participan en su eliminación (como las demetilinas de la familia de TET o IdH). De hecho, sabemos que las alteraciones a nivel de dichos genes, ya sean mutaciones o deleciones, contribuyen a alterar los perfiles de metilación y participan en la patogénesis de los tumores hematológicos. En este sentido, se ha demostrado que las alteraciones epigenéticas pueden tener un valor pronóstico en tumores hematológicos y también ser dianas terapéuticas.

Modificaciones de histonas

En el núcleo de la célula, el ADN se dispone alrededor de una serie de bloques de proteínas denominadas *histonas* formando los nucleosomas. Las colas aminoterminales de las histonas pueden ser modificadas mediante distintas reacciones, metilación, acetilación, sumoilación, etc., lo que conlleva que adquieran una conformación abierta permitiendo la transcripción génica (eucromatina) o, por el contrario, compactándose (heterocromatina), en cuyo caso se silencia la expresión. Debido a que múltiples residuos de aminoácidos pueden modificarse y que hay distintas posibles modificaciones, la interpretación que la célula hace del código de histonas es enormemente compleja. De igual manera que se han descrito alteraciones en los genes que regulan la metilación del ADN, también se han descrito mutaciones y alteraciones en genes implicados en las modificaciones de histonas. Las alteraciones de la histona-lisina *N*-metiltransferasa HRX (MLL) en pacientes con leucemias agudas, las mutaciones en la histona-lisina metiltransferasa EZH2 (EZH2) en pacientes con linfomas, las histonas deacetilasas (HDAC) o las desmetilasas de lisinas, desempeñan un papel en la patogenia de la enfermedad y son potenciales dianas terapéuticas contra las que se están desarrollando numerosas moléculas.

APLICACIONES DE LA CITOGENÉTICA MOLECULAR

Estudios en la sangre periférica

La citogenética es aún la técnica de elección en el estudio de las cromosopatías. En Hematología es importante el estudio de los linfocitos normales de la sangre periférica en las siguientes situaciones:

- *Seguimiento del injerto tras el trasplante de progenitores de donante de distinto sexo.* Aunque los estudios de microsatélites son muy útiles en la monitorización del injerto en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, los estudios de citogenética molecular permiten efectuar el seguimiento del injerto de manera cuantitativa cuando hay disparidad de sexo entre donante y el receptor.
- *Anemia de Fanconi.* Esta anemia congénita se produce por un defecto en los genes de reparación del ADN. En consecuencia, los estudios citogenéticos ponen de manifiesto la presencia de roturas en las cromátides. Dado que hay varios genes implicados en esta enfermedad, el cribado mediante el estudio citogenético es indispensable como primer paso en el diagnóstico de la anemia de Fanconi.

Estudios en la médula ósea

La mayoría de los análisis cromosómicos de las hemopatías malignas se llevan a cabo en la MO. El estudio citogenético es indispensable en cualquier leucemia (aguda o crónica) y en los síndromes mielodisplásicos (SMD). También es recomendable en los síndromes mieloproliferativos (SMP), aunque en aquellos que presenten la mutación de los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL* no sería indispensable. En algunas enfermedades, como en los SMD y en la LMC, la citogenética es la base del diagnóstico, mientras que en las leucemias agudas su principal aplicación es con fines pronósticos. En las **tablas II y III** se muestran las alteraciones citogenéticas observadas con más frecuencia en las hemopatías malignas, en relación con traslocaciones y con ganancias o pérdidas de material genético, respectivamente. Por su gran interés práctico, en las **tablas IV y V** se exponen por separado las alteraciones

Tabla III. Alteraciones citogenéticas con ganancia o pérdida de material genético observadas con más frecuencia en las hemopatías malignas

Alteración	Genes implicados	Enfermedad
+8	¿?	LAM, SMD, SMP
-7	¿?	LAM, SMD, SMP
5q-	<i>RPS14/CTNNA1</i>	SMD, LAM
7q-	¿?	SMD, LAM, SMP, LEZM
20q-	¿?	SMD, SMP
13q-	¿?	LLC, MM
11q-	<i>ATM</i>	LLC
17p-	<i>p53</i>	LLC, MM
+12	¿?	LLC, LNH
6q-	¿?	SLP, LNH
+3	¿?	Linfomas marginales
i(17)(q10)	<i>p53</i>	LMC en crisis blástica

LAM: leucemia aguda mieloblástica; LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal; LLC: leucemia linfática crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfomas no Hodgkin; MM: mieloma múltiple; SLP: síndromes linfoproliferativos; SMD: síndromes mielodisplásicos; SMP: síndromes mieloproliferativos.

citogenéticas que definen el diagnóstico y el pronóstico de estas enfermedades, que pasamos a discutir con detalle.

Leucemias agudas mieloblásticas

Junto con la edad, los hallazgos citogenéticos son el factor pronóstico más importante en las LAM. La presencia de una t(15;17), t(8;21) o de una inv(16), es decir, de una leucemia aguda promielocítica o de una leucemia de los genes *core binding factor*, se asocia a un pronóstico favorable (fig. 4). Por el contrario, la presencia de un cariotipo complejo, de reordenamientos del cromosoma 3, de alteraciones del cromosoma 5, del cariotipo hipodiploide (menos de 46 cromosomas) y las pérdidas del cromosoma 7 condicionan un pronóstico muy desfavorable. El resto de las alteraciones, tales como la presencia de una trisomía 8, los reordenamientos del gen *MLL* o un cariotipo normal, suelen asociarse a pronóstico intermedio (tabla V).

Además, los estudios de secuenciación del ADN han permitido definir la presencia de mutaciones en los genes *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *RUNX1*, *IDH1/2*, *EZHA2*, *DNMT3A* y *TP53*. En algunos casos las mutaciones de estos genes se asocian con buen pronóstico (*NPM1* y *CEBPA*), mientras que en otros casos (*FLT3*, *TP53*, *RUNX1*, *IDH1/2*) condicionan un pronóstico peor. Es necesario estudiar la presencia de mutaciones de al menos *NPM1*, *CEBPA* y *FLT3* en las LAM que tienen cariotipo normal. En la tabla VI se describen las mutaciones más frecuentes en las hemopatías malignas más prevalentes.

Leucemias agudas linfoblásticas

Al igual que en las LAM, la edad y la presencia de alteraciones citogenéticas son los determinantes del pronóstico en las LAL-B. Así, el hallazgo de un cariotipo hiperdiploide (con más de 50 cromosomas) o la presencia de una t(12;21) se

Tabla IV. Alteraciones citogenéticas que definen el diagnóstico de las enfermedades hematológicas

Citogenética	Genes implicados	Enfermedad
t(9;22)(q34;q11)	<i>M-BCR/ABL</i>	LMC
t(9;22)(q34;q11)	<i>mBCR/ABL</i>	LAL-B Ph positiva
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML/RARA</i>	Leucemia promielocítica
inv(16)(p13q22)	<i>CBFB/MYH11</i>	LAM M4 Eo
del(5)(q13q31)	<i>RPS14/CTNNA1</i>	SMD 5q-/síndrome 5q-
t(5;12)(q31;p13)	<i>PDGFR-beta/ETV6</i>	LMMC Eo
t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1/IGH</i>	LCM
t(14;18)(q32;q21)	<i>IGH/CCND2</i>	Linfoma folicular
t(11;18)(q21;q21)	<i>API2/MALT1</i>	Linfoma MALT extranodal
t(8;14)(q24;q32)	<i>C-MYC/IGH</i>	Linfoma de Burkitt
t(8;13)(p11;q12)	<i>ZNF198/FGFR1</i>	EMP con reordenamiento de <i>FGFR1</i>
Normal	<i>PDGFR-alfa/FIP1L1</i>	Leucemia eosinofílica crónica

EMP: enfermedad mieloproliferativa; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM M4 Eo: leucemia aguda mieloblástica M4 con eosinofilia; LCM: linfoma de células del manto; LMC: leucemia mieloide crónica; LMMC Eo: leucemia mielomonocítica crónica con eosinofilia; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; SMD: síndrome mielodisplásico.

Tabla V. Alteraciones citogenéticas que definen el pronóstico en las hemopatías malignas

Citogenética	Enfermedad	Pronóstico
t(9;22)(q34;q11)	LMC	Bueno
t(9;22)(q34;q11)	LAL-B Ph positiva	Malo
t(15;17)(q22;q12)	Leucemia promielocítica	Bueno
inv(16)(p13q22)	LAM M4 Eo	Bueno
t(8;21)(q21;q22)	LAM	Bueno
Alteración/del 5	LAM	Malo
-7/7q	LAM	Malo
Alteración 3	LAM	Malo
Cariotipo complejo	LAM	Malo
t(4;11)(q21;q23)	LAL	Malo
Hipodiploide	LAL	Malo
Hiperdiploide	LAL	Bueno
t(12;21)(p13;q22)	LAL-B	Bueno
t(1;19)(q23;p13)	LAL-B	Intermedio
t(8;14)(q24;q32)	LAL-B	Bueno
del(5)(q13q31)	SMD 5q/síndrome 5q	Bueno
del(20)(q12)	SMD	Bueno
-Y	SMD	Bueno
-7/7q-	SMD	Malo
Cariotipo complejo	SMD	Malo

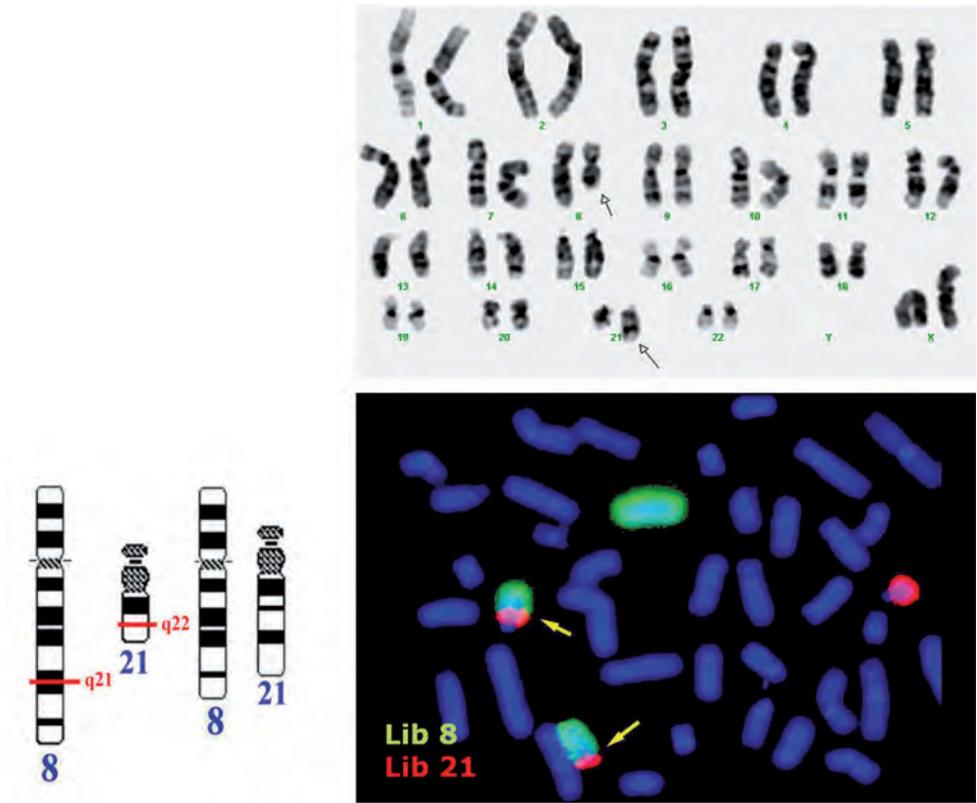
LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAM M4 Eo: leucemia aguda mieloblástica M4 con eosinofilia; LMC: leucemia mieloide crónica; SMD: síndromes mielodisplásicos.

asocian a buen pronóstico (**fig. 1**), mientras que la t(9;22), los reordenamientos del gen *MLL* y la existencia de un cariotipo hipodiploide se asocian a peor pronóstico. Sin embargo, el uso de los inhibidores tirosinasa en las LAL con t(9;22) y fusión *BCR/ABL* ha mejorado su pronóstico. En las LAL-T no ha sido posible definir qué alteraciones a nivel de ADN condicionan el pronóstico, pero la expresión de los genes de la familia *HOX* puede influir en este.

Síndromes mieloproliferativos

El diagnóstico de LMC se basa en la presencia de la t(9;22), el cromosoma Filadelfia (Ph), aunque en el 10% de los

casos esta alteración solo es visible por técnicas de FISH o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (**fig. 2**). En la crisis blástica de la LMC es frecuente observar otras alteraciones añadidas, como la presencia de un doble cromosoma Ph, +8, +19, -Y o un isocromosoma del 17q. Las alteraciones citogenéticas son infrecuentes en el resto de los SMP, por lo que no es preciso realizar esta metodología en los casos con mutación del gen *JAK2*, de *CALR* o de *MPL*. Casi el 100% de los enfermos con policitemia vera tienen mutación de *JAK2*, mientras que la mayoría de los enfermos con trombocitemia esencial presentan mutación en alguno de estos tres genes. Los enfermos con mielofibro-



► **Figura 4.** Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Leucemia aguda mieloblástica con $t(8;21)(q21;q22)$ *AML1/ETO*.

sis también suelen presentar mutaciones en *JAK2* o en *CALR*. En las mielofibrosis son frecuentes las mutaciones en otros genes, como *ASXL1*, *EZH2* y *SRSF2*, que además se asocian con peor pronóstico. Es importante realizar estudios de citogenética y de FISH en las LMC-Ph negativas, sobre todo porque algunas de ellas tienen reordenamientos de los genes *PDGFR-alfa* o *PDGFR-beta*, y estos pacientes responden bien a los inhibidores de la tirosincinasa (véase capítulo 12).

Síndromes mielodisplásicos

Este grupo de enfermedades son, en ocasiones, difíciles de diagnosticar, y la

presencia de alteraciones citogenéticas define la clonalidad del proceso. Por consiguiente, el estudio mediante citogenética molecular es una pieza indispensable en su diagnóstico. La alteración más frecuente es la pérdida de un fragmento en el brazo largo del cromosoma 5 (5q-), la +8 y las alteraciones del cromosoma 7 (7q y -7). En los SMD la citogenética no es solo una herramienta diagnóstica, sino que además constituye un factor pronóstico de primer orden y tiene un peso importante en todos los sistemas de estratificación pronóstica de estos síndromes (véase capítulo 15). Los pacientes con 5q como alteración aislada, 20q o -Y tienen buen pronóstico (fig. 5).

Tabla VI. Genes mutados con más frecuencia en las hemopatías malignas

	Hemopatía maligna					
	LAM	LAL-B	LAL-T	LLC	MF	SMD
Genes mutados	<i>FLT3</i>	<i>NRAS</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>SF3B1</i>	<i>JAK-2</i>	<i>SF3B1*</i>
	<i>NPM1*</i>	<i>KRAS</i>	<i>FBXW7</i>	<i>ATM</i>	<i>CALR*</i>	<i>TET2</i>
	<i>DNMT3A</i>	<i>PAX5</i>	<i>WT1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ASXL1</i>
	<i>IDH2</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK1</i>	<i>TP53</i>	<i>TET2</i>	<i>SRSF2</i>
	<i>IDH1</i>	<i>JAK2</i>	<i>BCL11B</i>	<i>POT1</i>	<i>SRSF2</i>	<i>DNMT3A</i>
	<i>TET2</i>	<i>FLT3</i>	<i>PTPN2</i>	<i>CHD2</i>	<i>EZH2</i>	<i>RUNX1</i>
	<i>RUNX1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>IL7R</i>	<i>XPO1</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>U2AF1</i>
	<i>TP53</i>	<i>TP53</i>	<i>PHF6</i>	<i>RPS15</i>	<i>MPL</i>	<i>TP53</i>
	<i>NRAS</i>	<i>ETV6</i>	<i>CNOT3</i>	<i>BIRC3</i>	<i>CBL</i>	<i>EZH2</i>
	<i>CEBPA</i>	<i>IKZF1</i>	<i>RPL5/RPL10</i>	<i>MYD88*</i>	<i>SF3B1</i>	<i>STAG2</i>

Algunas hemopatías se asocian con mutaciones en genes específicos, como el linfoma de Burkitt, que presenta una elevada incidencia de mutaciones en los genes *TCF3* o *ID3*. La policitemia vera presenta mutaciones de *JAK2*. La trombocitemia esencial presenta mutaciones de *JAK2*, *CALR* o *MPL*. Otras neoplasias mieloproliferativas también presentan mutaciones concretas, como la leucemia neutrofílica crónica, que tiene mutaciones en *CSF3R*, y la leucemia mieloide crónica atípica, con mutaciones en *CSF3R* o en *SETBP1*.

* La presencia de mutaciones en estos genes se asocia con buen pronóstico relativo y supervivencia más prolongada en estas enfermedades. *MYD88* se identifica en la mayoría de los linfomas linfoplasmacíticos/macroglobulinemia de Waldenström.

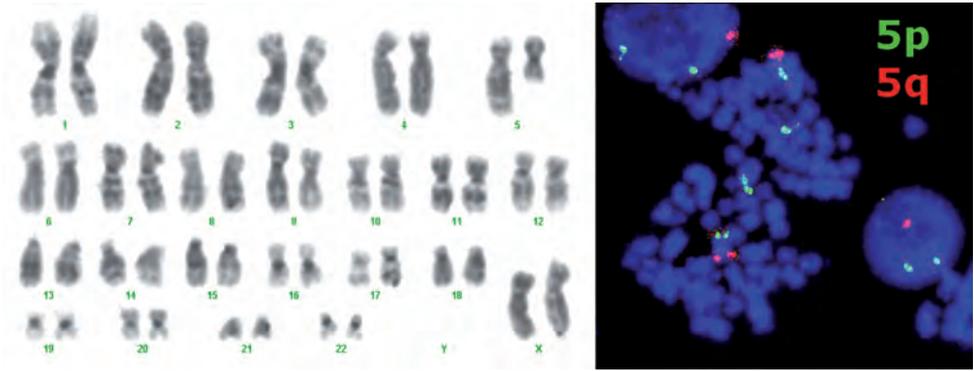
LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LLC: leucemia linfática crónica; MF: mielofibrosis; SMD: síndromes mielodisplásicos.

Por el contrario, aquellos con cariotipos complejos, alteraciones del cromosoma 7 o isocromosoma 17q presentan un pronóstico desfavorable. El resto de las alteraciones citogenéticas se consideran de pronóstico intermedio.

Leucemia linfática crónica y síndromes linfoproliferativos

En la LLC es difícil obtener metafases analizables y es preferible estudiar estos

casos por FISH. El estudio genético no tiene valor en el diagnóstico, pero es un importante factor pronóstico (véase capítulo 16). Las alteraciones más frecuentes son la pérdida de un fragmento del brazo largo del cromosoma 13 (13q-) y la trisomía del 12. Las LLC con pérdida en 13q o sin alteraciones genéticas tienen un pronóstico favorable, mientras que los casos con pérdida de 17p (gen *TP53*) o de 11q (gen *ATM*) tienen un pronóstico adverso. Los casos con trisomía del



► **Figura 5.** Paciente con síndrome mielodisplásico. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). del(5)(q13q31).

cromosoma 12 presentan un pronóstico intermedio o adverso. El resto de los síndromes linfoproliferativos no presentan alteraciones citogenéticas recurrentes.

Mieloma múltiple

Al igual que ocurre en las LLC, en el MM no son frecuentes los casos con alteraciones citogenéticas y es preferible analizar estos pacientes mediante FISH. La alteración más frecuente es la pérdida de 13q, seguida de los reordenamientos del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH), localizado en 14q32. La presencia de una t(11;14) o la ausencia de alteraciones citogenéticas se asocia a buen pronóstico, mientras que la t(4;14), la t(14;16) y la pérdida de 13q, especialmente cuando se relaciona con estas alteraciones, así como la pérdida de 17p, condicionan un pronóstico adverso (véase capítulo 19).

Linfomas no Hodgkin

El estudio citogenético de los pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) se suele realizar en el ganglio o en el bazo, aunque cuando hay infiltración de la MO o de la sangre periférica es posible reali-

zarlo en estos tejidos. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los LNH-B, la mayoría de estas neoplasias tienen una alteración citogenética característica, que casi siempre es una traslocación (véase capítulo 18). Los linfomas foliculares se caracterizan por presentar la t(14;18), los linfomas de las células del manto presentan la t(11;14) y en los linfomas difusos de células grandes (LDCG) es frecuente observar reordenamientos del gen *BCL6*, situado en 3q27, y más raramente la t(14;18). Los LDCG con reordenamientos de *BCL6* presentan una mayor respuesta al tratamiento, mientras que los casos con t(14;18) tienen peor pronóstico. Los linfomas de Burkitt tienen reordenamiento del gen *C-MYC*, situado en 8q24 y que puede reordenarse con IGH, t(8;14), o con los genes de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (kappa o lambda), t(2;8) y t(8;22), respectivamente (**tabla IV**). En los linfomas de células marginales extranodales de bajo grado se observa la t(11;18), y esta alteración es la única que es exclusiva de un tipo de los linfomas. Suele condicionar la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico erradicador del *Helicobacter pylori*. La alteración citogenética más frecuente de

los linfomas esplénicos de la zona marginal es la pérdida del brazo largo del cromosoma 7. Otro tipo de LNH como el anaplásico con expresión de *Ki-1* se asocia a la presencia de una t(2;5).

En los LNH-T puede haber alteraciones de los cromosomas 1, 7, 11 y 14, pero la presencia de alteraciones citogénéticas no es específica de ninguno de los tipos definidos en la clasificación de la OMS, y estas alteraciones no conllevan cambios en el pronóstico de estos pacientes. La rara enfermedad conocida como *neoplasia de la célula madre*, en la que se combinan un LNH-T y un SMP, suele presentar una t(8;13). Por último, cabe reseñar que en la enfermedad de Hodgkin no es preciso hacer estudios citogenéticos porque no presenta alteraciones características.

Algunas hemopatías se asocian con mutaciones en genes específicos, como el linfoma de Burkitt, que presenta una elevada incidencia de mutaciones en los genes *TCF3* o *ID3*. La policitemia vera presenta mutaciones de *JAK2*. La trombocitemia esencial presenta mutaciones de *JAK2*, *CALR* o *MPL*. Otras neoplasias mieloproliferativas también presentan mutaciones concretas, como la leucemia neutrofílica crónica, que tiene mutacio-

nes en *CSF3R*, y la leucemia mieloide crónica LMCa, con mutaciones en *CSF3R* o en *SETBP1*.

CONCLUSIONES

Las técnicas de análisis cromosómico, complementadas con los estudios moleculares, son fundamentales en el correcto estudio de las cromosopatías y del cáncer. La FISH es un complemento ideal de los clásicos estudios de citogenética convencional y, en conjunto, se denominan *citogenética molecular* porque sirven para analizar los genes dentro del núcleo, bien en interfase o en metafase. Estos estudios son indispensables en el momento del diagnóstico y condicionan el pronóstico de las hemopatías malignas, por lo que ayudan a definir el tratamiento que debe usarse en estas enfermedades. Por ello, en la actualidad se aplican de manera sistemática en el estudio de los pacientes con hemopatías malignas (**tablas II a VI**). En un futuro próximo estas técnicas se complementarán con los estudios de secuenciación masiva, que están comenzando a aplicarse en la clínica, con lo que será posible conocer, en un solo experimento, el genoma y el transcriptoma de la célula tumoral.

EL INMUNOFENOTIPO EN HEMATOLOGÍA

M. B. Vidriales Vicente, N. Villamor Casas

Introducción. Métodos para la obtención del fenotipo celular. Aplicaciones en hematología

INTRODUCCIÓN

El sistema hematopoyético se origina a partir de una célula precursora hematopoyética pluripotente de la que derivan todas las líneas hematológicas maduras que se encuentran en la sangre, la médula ósea y los tejidos. La diferenciación y maduración celular van acompañadas de cambios morfológicos, fenotípicos y genéticos altamente regulados que nos permiten identificar los diversos tipos celulares y sus estadios de diferenciación.

El estudio del fenotipo celular tiene una amplia difusión en diversos ámbitos de la hematología ya que se conocen los antígenos específicos o altamente asociados a cada una de las líneas hematopoyéticas normales, los cambios asociados a su maduración y las alteraciones fenotípicas de las células patológicas. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) integra características clínicas, morfológicas, fenotípicas, genéticas y moleculares, y, por tanto, el fenotipo es una parte fundamental en el diagnóstico de las enfermedades hematológicas malignas. En la

tabla I se describen las aplicaciones del análisis fenotípico en hematología y en la **tabla II** se listan los antígenos más importantes en el estudio de enfermedades hematológicas.

El análisis del fenotipo se basa en el empleo de anticuerpos que reconocen moléculas presentes en las células mediante una reacción antígeno-anticuerpo. En la práctica clínica se emplean dos tipos de técnicas: la inmunohistoquímica (IHQ) y la citometría de flujo (CF). La IHQ precisa que la muestra se haya fijado e incluido en parafina, por lo que se puede emplear en muestras de archivo, pero no se puede aplicar hasta 48 horas después de la obtención de la misma. El estudio inmunofenotípico mediante CF es mucho más rápido en la obtención del resultados, lo que hace que sea una herramienta que permite orientar la patología que padece el paciente en pocas horas. Además, la CF multiparamétrica es capaz de identificar células patológicas presentes en muy baja frecuencia, lo que ha permitido su empleo para el análisis de la enfermedad residual y el estudio de poblaciones minoritarias.

Tabla I. Aplicaciones de los estudios inmunofenotípicos mediante citometría de flujo en hematología

Hematología neoplásica y clonal

- Leucemias agudas y crónicas
- Síndromes linfoproliferativos
- Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Mastocitosis sistémicas
- Mielodisplasia
- Enfermedad mínima residual

Poblaciones linfocitarias y recuento de linfocitos CD4

Cuantificación de precursores hematopoyéticos CD34+

Detección y cuantificación de leucocitos residuales en hemoderivados

Otros estudios menos frecuentes en laboratorios clínicos

- Banco de sangre:
 - Detección de células fetales en sangre materna
 - Detección de anticuerpos irregulares
 - Fenotipo eritrocitario
 - Prueba de Coombs
 - Análisis de células raras:
 - Detección de células tumorales circulantes
 - Detección de células antígeno-específicas circulantes (p. ej. citomegalovirus)
 - Diagnóstico de enfermedades congénitas:
 - Trombopatías (trombastenia de Glanzmann y síndrome de Bernard-Soulier)
 - Inmunodeficiencias congénitas
 - Enfermedad granulomatosa crónica y patologías por déficit de adhesión
 - Linfocitosis hemofagocítica familiar
 - Otros estudios:
 - Citotoxicidad y resistencia a fármacos
 - Ploidía y ciclo celular
 - Estudios de apoptosis
 - Estudios de función y activación de plaquetas
 - Determinación de HLA-B27
 - Estudios de función y activación de plaquetas
 - Determinación de producción de citocinas intracelulares
-

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
CD1a	LT inmaduro (cortical)	Leucemias agudas linfoblásticas T
CD2	Pan linfocitario T NK	Neoplasias T Expresión aberrante en blastos mieloides Expresión aberrante en mastocitosis sistémica
CD3	Pan linfocitario T	Identificación de línea T (en citoplasma) Negativo en membrana en algunas neoplasias T
CD4	LT cooperador Monocitos	Evaluación del sistema inmune Neoplasias T Leucemias monocíticas Neoplasias de células dendríticas
CD5	Pan linfocitario T Subpoblación LB	Leucemia linfática crónica Linfoma de células del manto Neoplasias T
CD7	Pan linfocitario T NK	Neoplasias T Expresión aberrante en blastos mieloides
CD8	LT supresor/citotóxico y subpoblación NK	Neoplasias T
CD9	Linfocito B inmaduro	Leucemia aguda linfoblástica B
CD10	Linfocito B inmaduro Linfocito B centro germinal Segmentados	Leucemia aguda linfoblástica B (común) Linfoma de centro germinal (folicular, Burkitt y subtipo de linfoma difuso de célula grande)
CD11b	Serie mieloides	Leucemias mieloides
CD11c	Subpoblación LB y LT Serie mieloides	Tricoleucemia Linfoma esplénico de linfocitos vellosos
CD13	Pan mieloides	Leucemias mieloides Expresión aberrante en blastos linfoides
CD14	Monocitos	Leucemias mieloides
CD15	Granulocito Monocito	Leucemias mieloides Expresión aberrante en blastos linfoides Linfoma de Hodgkin
CD16	NK Subpoblación de LT Serie mieloides	Neoplasias NK y T Evaluación de maduración en serie granulocítica Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo en segmentados)

(continúa en página siguiente)

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
CD19	Pan linfocitario B	Neoplasias B Expresión aberrante en blastos mieloides
CD20	LB maduro (aumenta al madurar)	Neoplasias B Leucemia linfática crónica (expresión débil)
CD21	Subpoblación de linfocito B	Linfomas B
CD22	LB (aumenta con la maduración)	Leucemia linfática crónica (expresión débil)
CD23	Subpoblación de linfocito B	Leucemia linfática crónica (positivo) Linfoma de células del manto (negativo)
CD24	Linfocito B Neutrófilo segmentado	Neoplasias B Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo en segmentados)
CD25	LT y LB activado	Tricoleucemia Leucemia linfoma T del adulto Expresión aberrante en mastocitosis sistémica
CD26	NK y subpoblación LT	Síndrome de Sézary (negativo)
CD30	LT y LB activado Monocitos	Linfoma de Hodgkin Linfoma anaplásico
CD33	Pan mielóide	Leucemias mieloides Expresión aberrante en blastos linfoides
CD34	Precursor hematopoyético	Leucemias agudas Cuantificación de precursores hematopoyéticos en trasplante
CD35	Monocito Eritroblasto	Leucemias agudas mieloblásticas con componente monocitario Leucemias agudas mieloblásticas con componente eritroide
CD36	Monocito, eritroblastos, megacariocitos y plaquetas	Leucemias agudas mieloblásticas con componente monocitario
CD38	Células plasmáticas Precusores hematopoyéticos Linfocitos activados	Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas Leucemia linfática crónica (pronóstico)
CD41	Megacariocitos y plaquetas	Leucemias agudas mieloblásticas con componente megacariocítico
CD43	LT, serie mielóide, subpoblación LB	Leucemia linfática crónica

(continúa en página siguiente)

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
CD45	Panleucocitario	Expresión débil en células inmaduras Negativo en la mayoría de los mielomas
CD45RA	Subpoblación LT y LB, NK	Identificación de linfocitos <i>naive</i>
CD45RO	Subpoblación linfocitos T y B	Identificación de linfocitos de memoria
CD49d	Linfocitos, NK, monocitos	Leucemia linfática crónica (pronóstico)
CD55	Panleucocitario y hematíes	Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo)
CD56	NK y subpoblación LT	Neoplasias NK Expresión aberrante en blastos mieloides Mieloma múltiple (positivo)
CD57	NK y subpoblación LT	Neoplasias NK
CD59	Panleucocitario y hematíes	Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo)
CD61	Megacariocitos y plaquetas	Leucemias agudas mieloblásticas con componente megacariocítico
CD64	Monocitos, serie granulocítica	Leucemias agudas mieloblásticas con componente monocitario
CD65	Monocitos, serie granulocítica	Leucemias agudas mieloblásticas
CD66	Serie granulocítica	Expresión aberrante en blastos linfoides
CD68	Macrófagos	Histiocitosis
CD71	Precursores eritroides	Leucemias agudas mieloblásticas con componente eritroide
CD79a	Linfocito B	Identificación de línea B (en citoplasma)
CD79b	Linfocito B maduro	Leucemia linfática crónica (expresión débil)
CD81	Diferentes tipos celulares	Mieloma múltiple (negativo)
CD94	NK y subpoblación LT	Neoplasias NK
CD103	Subpoblación LB, LT intraepitelial	Tricoleucemia
CD105	Eritroblastos	Leucemias agudas mieloblásticas con componente eritroide
CD117	Células mieloides inmaduras Mastocitos	Leucemias agudas mieloblásticas Mieloma múltiple (positivo)

(continúa en página siguiente)

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
CD123	Células dendríticas plasmocitoides Serie mieloide	Leucemia aguda mieloblástica Neoplasias de células dendríticas
CD138	Células plasmáticas	Mieloma múltiple
CD157	Monocitos, segmentados	Hemoglobinuria paroxística nocturna (negativo)
CD200	LT y LB	Leucemia linfática crónica (positivo) Linfoma de células del manto (negativo)
CD235a	Serie eritroide	Leucemias agudas mieloblásticas con componente eritroide maduro
CD246	–	Linfoma anaplásico ALK+
CD300e	Monocitos	Leucemias agudas mieloblásticas con componente monocitario
bcl-2	LT y subpoblación B	Linfoma folicular (positivo) Linfoma de Burkitt (negativo)
BRAF V600E	–	Tricoleucemia Histiocitosis
Ciclina D1	–	Linfoma de células del manto
FMC7	LB maduro	Leucemia linfática crónica (positivo) Linfoma de células del manto (negativo)
HLA-DR	Células inmaduras, monocitos, LB y LT activados	Leucemia aguda promielocítica (negativo)
slg	LB maduro	Restricción de cadena ligera (clonalidad) Negativo en células plasmáticas
clgM	La primera Ig en la maduración B	Leucemias agudas linfoblásticas B pre-B Macroglobulinemia de Waldenström
Granzima B	NK y LT citotóxico	Neoplasias NK y T
NG2	–	Expresión aberrante en leucemias agudas
MPO	Serie granulocítica y monocítica	Identificación de línea mieloide (en citoplasma)
Perforina	NK y LT citotóxicos	Neoplasias NK y T
TDT	LB y LT inmaduro	Leucemias agudas linfoblásticas
TCL-1	LB y subpoblación LT	Leucemia prolinfocítica T

(continúa en página siguiente)

Tabla II. Antígenos útiles en el estudio de enfermedades hematológicas

Antígeno	Expresión más importante	De especial utilidad en:
TCR α/β	Subpoblación LT	Neoplasias T
TCR γ/δ	Subpoblación LT	Algunas neoplasias T
ZAP-70	NK, LT, LB inmaduros	Leucemia linfática crónica (pronóstico)

lg: inmunoglobulina; LT: linfocito T; LB: linfocito B; NK: célula NK.

En negrita los antígenos utilizados como específicos de línea para células inmaduras.

MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DEL FENOTIPO CELULAR

La IHQ identifica la presencia de la reacción antígeno-anticuerpo por un cambio colorimétrico que se puede visualizar en un microscopio óptico. La inmunofluorescencia pone de relieve la reacción antígeno-anticuerpo por la emisión de luz fluorescente que se analiza en un citómetro de flujo. Ambas técnicas se complementan en el ámbito diagnóstico.

Inmunohistoquímica

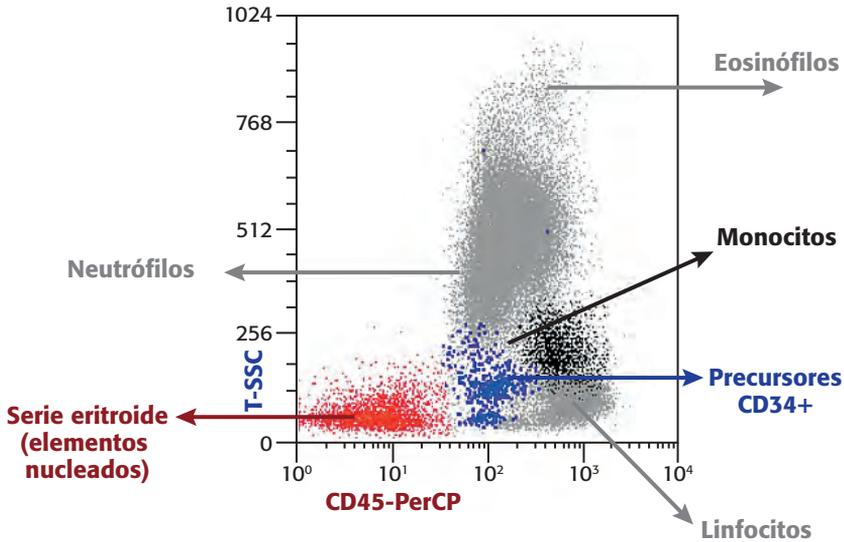
Esta técnica se aplica a cortes de tejidos fijados en formaldehído e incluidos en parafina y, por lo general, se emplea un solo anticuerpo por corte. Permite realizar el análisis fenotípico con el soporte de la histología/citología. Al utilizar material fijado, con esta técnica se accede a antígenos en cualquier localización celular, se puede identificar su localización celular (membrana, citoplasma y núcleo) o en el tejido (tipo de infiltración tisular), visualizar estructuras supracelulares y/o la arquitectura tisular y, en el procesamiento del corte, se pueden realizar técnicas de desenmascaramiento antigénico para exponer epítopos proteicos que incrementan la sensibilidad de la técnica y el rango de anticuerpos que se pueden utilizar. Así, se pueden identi-

ficar las células que componen el tejido, su origen y localización, y el fenotipo de las células de aspecto atípico.

Inmunofluorescencia y citometría de flujo

La CF es una técnica de análisis celular altamente precisa capaz de identificar y caracterizar células que se encuentran suspendidas en un fluido. Los citómetros de flujo emplean uno o varios láseres, que al incidir sobre las células permiten medir, para cada célula, sus características de dispersión de luz (reflejo del tamaño y complejidad interna/granularidad) y la emisión de fluorescencia asociada a la reacción antígeno-anticuerpo, si dicho antígeno está presente en la célula. La CF posibilita la detección simultánea de diversas moléculas con el empleo de anticuerpos ligados a sustancias fluorescentes que emiten luz en diferentes longitudes de onda. La CF recoge información estadísticamente robusta de mediciones realizadas sobre un gran número de células, identifica las distintas poblaciones que coexisten en la muestra, cuantifica en números absolutos o relativos, y las caracteriza en base a la expresión o ausencia de expresión de los antígenos estudiados (**fig. 1**).

En general, esta técnica se emplea para analizar antígenos de membrana,



► **Figura 1.** Citometría de flujo. Subpoblaciones de sangre periférica.

aunque también es posible detectar antígenos intracelulares y analizar características funcionales de las células o su contenido en ácidos nucleicos. La mayoría de los laboratorios clínicos emplean actualmente citómetros de ocho canales de fluorescencia, lo que permite el análisis simultáneo (co-expresión) de hasta ocho antígenos por célula en un gran número de células y en un periodo de tiempo muy corto (analiza hasta 15.000 partículas por segundo). Estas características hacen que se utilice en muestras de sangre, médula, líquidos biológicos y disgregaciones de tejidos, y es también muy útil cuando se investiga la presencia de poblaciones de baja frecuencia.

En resumen, la IHQ es un estudio fenotípico de un solo anticuerpo que detecta antígenos en cualquier localización subcelular, respetando la arquitectura del tejido, y que puede identificar alteraciones moleculares específicas. La CF permite el análisis simultáneo de varios antígenos sobre células individuales, analiza rápi-

damente una gran cantidad de células, puede analizar características funcionales e identificar y caracterizar subpoblaciones presentes en muy baja frecuencia.

APLICACIONES EN HEMATOLOGÍA

El inmunofenotipo se emplea en diferentes ámbitos de la hematología y la hemoterapia (**Tabla I**), en la mayoría de los casos mediante CF. La aplicación más importante del inmunofenotipo es el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades hematológicas malignas, siendo la IHQ y la CF técnicas complementarias en la gran mayoría de los casos.

Diagnóstico de enfermedades hematológicas

El inmunofenotipo tiene un papel relevante en el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades hematológicas, aunque en las neoplasias mieloproliferativas crónicas tiene menos importancia.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal muy infrecuente que se origina en la célula precursora hematopoyética. La CF es el método diagnóstico de elección, ya que permite identificar fácilmente células normales y células HPN. Además, es posible cuantificar y hacer un seguimiento secuencial de la clona HPN, y se puede emplear en pacientes transfundidos.

La mutación del gen *PIG-A*, que caracteriza a la HPN, impide la síntesis del glicosilfosfatidilinositol, que es una molécula que permite a otras muchas proteínas anclarse a la membrana celular. Como consecuencia, las células HPN no tienen las proteínas que emplean ese anclaje. El defecto antigénico está presente en todos los estadios madurativos de los elementos de la serie leucocitaria, eritroide y megacariocítica.

Existen guías de consenso sobre las indicaciones del estudio de la HPN por CF. El estudio se realiza en la sangre periférica con los leucocitos como población diana y los eritrocitos como población opcional. El marcaje fenotípico incluye el antígeno leucocitario común (CD45) con el que se identifican los leucocitos, anticuerpos para la identificación de neutrófilos (CD15), monocitos (CD64 o CD33) y eritrocitos (CD235a) y anticuerpos que se pierden con la mutación en *PIG-A*. Los reactivos de elección para la detección de células HPN son FLAER (reactivo fluorescente derivado de la toxina aerolisina), CD157, CD16b y CD24 (solo para neutrófilos), y CD14 (solo para monocitos). Para identificar clonas HPN en hematíes el antígeno más útil es CD59. El diagnóstico se realiza cuando existe pérdida de dos o más de estas moléculas en dos o más poblaciones hematológicas.

Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos

Las leucemias agudas constituyen un grupo de entidades clínico-patológicas producidas por transformaciones neoplásicas de células en estadios inmaduros de diferenciación. Se clasifican según su línea de origen (mieloide, linfoide B, linfoide T y de fenotipo ambiguo) y se subclasifican atendiendo a características morfológicas, citogenéticas, fenotípicas y moleculares (véase capítulo 11). Ante la sospecha de una leucemia aguda, el fenotipo por CF indica rápidamente la línea implicada, y es de gran ayuda en la toma inmediata de decisiones terapéuticas. El estudio fenotípico debe primero identificar la línea que prolifera, lo que se logra gracias al marcaje citoplasmático específico de línea (CD3 en la línea T, CD79a o CD22 en la línea B, y MPO en la línea mielode), y siempre debe incluir anticuerpos dirigidos frente a antígenos presentes en células inmaduras (CD34, Tdt) y en células inmaduras ya comprometidas con cada una de las líneas (CD7 para los linfocitos T, CD19 para los linfocitos B, y CD117, CD33 o CD13 para la serie mielode). Es importante tener en cuenta que los blastos leucémicos con frecuencia presentan anomalías respecto a la maduración normal (aberraciones fenotípicas), por lo que se deben emplear paneles amplios de estudio que permitan caracterizar en detalle el fenotipo de los blastos. Existen diferentes guías con recomendaciones sobre los antígenos que se deben estudiar en las leucemias agudas, dirigidos a identificar los blastos y sus posibles subpoblaciones, y caracterizarlos fenotípicamente para ver su grado de maduración y sus posibles aberraciones fenotípicas.

La clasificación fenotípica de las leucemias agudas linfoblásticas (LAL), que se emplea en la rutina clínica desde hace años, divide las LAL según su línea (B o T)

y las subclasifica según su estadio madurativo. Así, las LAL-B (CD79a citoplasmático+, CD19+) se subdividen en LAL-pro-B (CD10-), LAL-B común (CD10+), LAL-pre-B (IgM en citoplasma) y LAL-B madura (Ig en superficie). Las LAL-T (CD3 citoplasmático+, CD7+) se subdividen en LAL-pro-T (CD7+ en ausencia de otros marcadores T de superficie), LAL-pre-T (CD2+ y/o CD5+), LAL-T cortical (CD1a+) y LAL-T madura (CD3+ en superficie y CD4+ o CD8+).

La clasificación fenotípica de las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) está menos estandarizada, porque son fenotípicamente mucho más heterogéneas y complejas. Este hecho está en relación con las diferentes líneas que se pueden encontrar dentro de la línea mieloide (granulocito, monocito, eosinófilo, basófilo, eritroblastos, megacariocitos, células dendríticas, mastocitos...) y con los numerosos estadios madurativos que coexisten en la médula ósea para cada una de las líneas mieloides. En las LAM es frecuente encontrar varias poblaciones de blastos en diferentes estadios madurativos, lo que hace más compleja su caracterización fenotípica.

El fenotipo es imprescindible para identificar algunos tipos de leucemias agudas, como la LAM mínimamente diferenciada (LAM-M0), la LAM con diferenciación megacariocítica (LAM-M7), las leucemias de células dendríticas y las que se denominan actualmente *leucemias agudas de fenotipo ambiguo*, que incluyen las leucemias muy indiferenciadas (que no tienen ningún marcador específico de línea), y las *leucemias de fenotipo mixto*, que se caracterizan por la expresión simultánea de antígenos específicos de más de una línea celular.

El factor pronóstico más importante en las leucemias agudas son las alteraciones citogenéticas y moleculares, que en muchas ocasiones guían el tratamiento.

Algunas de estas alteraciones genéticas se asocian a fenotipos característicos, lo que permite sospechar su presencia subyacente (**Tabla III**). Esto es especialmente importante en algunos casos en los que se dispone de tratamientos específicos (por ejemplo, en la leucemia con reordenamiento *PML-RARA* o *BCR-ABL1*). El paradigma de la asociación entre fenotipo y citogenética es la leucemia promielocítica aguda (LPA), que se caracteriza por la translocación t(15;17) (*PML-RARA*). La LPA presenta un patrón fenotípico muy característico, con blastos negativos para CD34, HLA-DR, CD11b y CD15, expresión intensa de CD117, mieloperoxidasa y CD33, y expresión débil y heterogénea de CD13. La tinción inmunocitoquímica para *PML* permite identificar el patrón microgranular derivado del reordenamiento y es el método más rápido para este diagnóstico genético. En el caso de las LAL, la leucemia con t(9;22)(*BCR-ABL1*) tiene un patrón fenotípico distintivo que se caracteriza por ser LAL B-común (CD10+), CD34+, expresión débil de CD38 y positiva de forma aberrante para los antígenos mieloides CD66+, CD33+ y/o CD13+.

Por tanto, el estudio fenotípico en las leucemias agudas tiene gran relevancia clínica, ya que indica la línea proliferante y su estadio madurativo, puede hacer sospechar la existencia de alteraciones citogenéticas y moleculares subyacentes, y permite identificar fenotipos anómalos que no se detectan en células normales (aberraciones fenotípicas) y que pueden ser empleados para buscar enfermedad residual tras el tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de patologías de origen clonal que cursan con citopenias, cuyo diagnóstico se basa en alteraciones morfológicas ("displásicas") y citogenéticas o moleculares (véase capítulo 15). El inmunofenotipo puede ser de ayuda en algunos

Tabla III. Principales asociaciones entre el perfil fenotípico y entidades clínico-patológicas

Leucemia linfoblástica aguda

- BCR-ABL+: línea B, CD34+, CD10+ (común), CD38 débil, CD66+, CD33+ y/o CD13+
- AF4-MLL: línea B, CD10- (pro-B), CD24-, NG2+, CD15+
- E2A-PBX1: línea B, IgM citoplasmática +, CD34-
- Hiperdiploide: línea B, CD10+ IgM citoplasmática - (común), CD45-, CD123+
- T precursora precoz: línea T (CD7+, CD3 citoplasmático +), CD5-, CD1a-, CD8-, y positivo para ≥ 1 de los siguientes: CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b o CD65

Leucemia mieloide aguda

- Leucemia mieloide aguda no especificada:
 - Megacariocítica: CD61+
 - Dendrítica: CD123 y HLA-DR intenso, CD303+, CD304+
- RUNX1-RUNX1T1: CD19+ y/o CD56+
- PML-RARA: CD34-, HLA-DR-, CD11b-, MPO++, CD117+, CD33++
- CBFβ-MYH11: mielomonocítica +, CD2+
- RBM15-MKL1: CD45-, HLA-DR-, CD61+
- NPM1 mutada: CD34-, HLA-DR±, CD56±

Síndromes linfoproliferativos B (CD19+, restricción de cadena ligera)

Típicamente CD5 positivos:

- Leucemia linfática crónica: pan B débil¹, CD23+, CD200+, CD43+
- Linfoma de células del manto: pan B normal, CD23-, CD200-, CD43±, CCDN1+

Típicamente CD5 negativos:

- Linfoma folicular: pan B normal, CD10+, CD43-, bcl-2+
- Linfoma de Burkitt: pan B normal, CD10+, CD43- o +, bcl-2-
- Tricoleucemia: FSC/SSC elevado, pan B normal, CD103+, CD25+, CD11c+
- LELV²: pan B normal, CD103-, CD25-, CD11c+
- Linfoma de cavidades: pan B-, CD38+, EMA+, CD30+
- Leucemia de células plasmáticas: pan B-, CD45-, CD19-, CD38+, CD138+

Síndromes linfoproliferativos T (CD3+ de membrana o citoplasma, antígenos de inmadurez negativos)

- Leucemia prolinfocítica T: CD7++, CD4+, TCR αβ+, NK-
- Síndrome de Sézary: CD7-, CD26-, CD4+, TCR αβ+, NK-
- Leucemia de linfocitos granulares: CD8+, NK+, TCR αβ o TCR gd
- Linfoma anaplásico: fenotipo T o nulo, CD30+, granzima B+, CD246+ o -

Los signos + y - indican que el antígeno es generalmente positivo o negativo en dicha entidad.

1. Pan B: CD20, CD22, CD79b, inmunoglobulinas de superficie. 2. Linfoma esplénico con linfocitos vellosos.

casos de especial dificultad diagnóstica, pero actualmente no forma parte de la rutina de estudio en estas enfermedades. Los hallazgos fenotípicos más frecuentes son el incremento en el número de células inmaduras (CD34+), las alteraciones

en los patrones normales de expresión en la diferenciación mieloide y eritroide, y la expresión en células mieloides de antígenos asociados a las líneas linfoides T y NK (CD7, CD56). Algunas de estas anomalías se evidencian con pruebas re-

lativamente sencillas, como la tinción inmunohistoquímica de la biopsia medular con CD34 o la cuantificación de estas células por CF. En cambio, el análisis de las alteraciones en los patrones de diferenciación es más complejo y actualmente no está del todo estandarizado.

Síndromes linfoproliferativos

Los síndromes linfoproliferativos son la patología maligna hematológica más frecuente y su incidencia aumenta con la edad. Se clasifican según su línea en B, T y NK, y se subclasifican en función de la clínica, la morfología y la histología, así como las alteraciones citogenéticas (véanse capítulos 16 y 18). Clínicamente se pueden identificar dos formas de presentación: la leucémica y la linfomatosa. En las formas leucémicas el fenotipo generalmente se estudia por CF y en las linfomatosas por IHQ, aunque el empleo de la CF en biopsias disgregadas ha aumentado significativamente en los últimos años.

La IHQ permite predecir la presencia de traslocaciones citogenéticas definitorias de entidad gracias al empleo de anticuerpos específicos que detectan la proteína resultado de la traslocación. Así, la IHQ tiene un papel muy importante en el diagnóstico del linfoma de la célula del manto (LCM) por la expresión de ciclina D1, del linfoma folicular (LF) por la expresión de bcl-2 en las células B del centro germinal, del linfoma anaplásico ALK positivo, o de la tricoleucemia gracias a la identificación de la forma mutada V600E de la proteína que codifica el gen *BRAF*.

En el caso de los síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica, la CF es la primera herramienta para el diagnóstico, ya que permite identificar los linfocitos presentes en la muestra y si tienen características fenotípicas de

clonalidad. En los síndromes linfoproliferativos crónicos B (SLPCB) la clonalidad se determina por el marcaje de cadenas ligeras (κ y λ), que demuestra restricción a una de ellas o ausencia de ambas. Una vez identificada la población clonal, se emplean paneles amplios de anticuerpos, donde CD5, CD10, CD20, CD23 y CD200 tienen un papel importante y permiten definir el fenotipo leucémico y asociarlo a cada una de las entidades clínico-patológicas de línea B (**Tabla III**). Los SLPCB que típicamente expresan CD5 son la leucemia linfática crónica (LLC) y el LCM, siendo el resto de síndromes linfoproliferativos típicamente CD5 negativos. La expresión débil de CD20 y la positividad para CD23 y CD200 diferencian la LLC del LCM, que es CD20 intenso, y CD23 y CD200 negativo. El LF es típicamente CD10 positivo, aunque su expresión disminuye al salir del centro germinal y puede ser negativo en la sangre periférica. La tricoleucemia se caracteriza por expresar CD103, CD25, CD11c, CD200 y CD123. El resto de SLPCB no tienen un fenotipo diferencial característico y el diagnóstico final se obtiene con la integración de otros datos. Los SLPCB derivados de los estadios más terminales de la diferenciación (linfoma plasmablastico y linfoma de cavidades) tienen un fenotipo cercano a la célula plasmática con pérdida de CD20 y de cadenas ligeras de superficie, y expresión de CD30 y otros marcadores aberrantes como el antígeno epitelial de membrana.

En la LLC, que es la neoplasia hematológica más frecuente, el fenotipo permite además identificar pacientes con mayor riesgo de progresión si los linfocitos clonales expresan CD38, ZAP-70 o CD49d.

El linfoma de Hodgkin se origina en un linfocito B maduro, observándose pocas células atípicas en el ganglio, que revela un contexto rico en linfocitos T y

eosinófilos. El fenotipo por IHQ muestra negatividad para CD45 y antígenos B y T, con positividad para CD30, CD15 y EBV. Actualmente no existen métodos estandarizados para el diagnóstico del linfoma de Hodgkin por CF.

Los síndromes linfoproliferativos crónicos T (SLPCT) son infrecuentes y pueden tener su origen en linfocitos T CD4, T CD8, o T $\gamma\delta$. En los SLPCT el fenotipo no es tan eficaz para asegurar la clonalidad como en los SLPCB, ya que no se dispone de una herramienta tan simple como la restricción de cadenas ligeras. Mediante CF se pueden estudiar las regiones variables del receptor de células T (RCT), que pueden revelar la existencia de una población clonal, pero en la práctica clínica se emplean poco, ya que resulta más rentable confirmar la existencia de clonalidad T mediante biología molecular. En la mayoría de las ocasiones, la identificación de una población clonal T se basa en que presentan patrones fenotípicos que no aparecen en linfocitos T normales. Así, se observan con frecuencia aberraciones antigénicas por pérdida, infraexpresión o sobreexpresión de antígenos pan T (CD3, CD2, CD5 y CD7), y se debe descartar la presencia de una neoplasia inmadura cuando el CD3 de membrana es negativo. Además, algunas de estas alteraciones también se encuentran en procesos reactivos, lo que puede complicar el diagnóstico inmunofenotípico de los SLPCT.

La leucemia prolinfocítica crónica, el síndrome de Sézary y la leucemia linfoma T del adulto se originan en linfocitos CD4, el linfoma angioinmunoblástico en la población CD4 *helper* folicular y la leucemia de linfocitos grandes granulares preferentemente en la población CD8. Algunas de estas entidades presentan rasgos fenotípicos característicos, como la pérdida de expresión de CD7 y CD26 en el síndrome de Sézary, la expresión

intensa de CD25 en la leucemia linfoma T del adulto y de CD7 en la leucemia prolinfocítica T (**Tabla III**).

Los síndromes linfoproliferativos crónicos de células *natural killer* (NK) son muy infrecuentes en nuestro medio. El fenotipo nos permite identificar el origen NK (CD3⁻, CD56⁺/CD16⁺), aunque la demostración de clonalidad en las células NK es difícil tanto por fenotipo como por biología molecular. No obstante, si se observa negatividad o restricción de antígenos KIR por fenotipo, se puede sospechar clonalidad. En las mujeres se emplea el test Humara (inactivación del cromosoma X) para demostrar clonalidad en las células NK. La mutación de *STAT3* también permite demostrar la clonalidad en un subgrupo de estos pacientes. Los SLPCT NK agresivos (leucemia NK agresiva y linfoma T/NK nasal) expresan antígenos de citotoxicidad (granzima B y TIA1) y positividad para EBV, que se demuestran en las tinciones inmunohistoquímicas.

Mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas

Las discrasias de células plasmáticas se caracterizan por la presencia en suero y/u orina de un pico monoclonal de inmunoglobulinas que secretan las células plasmáticas clonales. Estas enfermedades se estudian generalmente mediante CF. La célula plasmática de la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y del mieloma múltiple (MM) tiene un fenotipo similar. Las células plasmáticas clonales retienen los marcadores característicos de célula plasmática (CD138 y CD38 intenso), pero presentan diferencias fenotípicas respecto a las normales, como la pérdida de expresión de CD45 y CD19, la expresión débil de CD81 y CD27, o la expresión de CD56 y CD117. Además, se puede confirmar clonalidad analizando la restricción de cadena lige-

ra intracitoplasmática. Aunque en la gran mayoría de los casos de MM se pueden detectar células plasmáticas clonales en la sangre periférica, existen formas más agresivas con importante expresión periférica denominadas *leucemias de células plasmáticas*, que conllevan un pronóstico adverso y que con frecuencia presentan negatividad para CD56.

En la amiloidosis primaria se pueden identificar en la médula ósea células plasmáticas clonales que presentan características fenotípicas similares a las células plasmáticas del MM. Sin embargo, en la macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocítico), el fenotipo de las células plasmáticas clonales es más parecido al de las células normales.

En las discrasias de células plasmáticas es importante también valorar, dentro del compartimento total de células plasmáticas de la médula ósea, la fracción de células plasmáticas normales y patológicas. En el MM, la gran mayoría de las células plasmáticas corresponde a células mielomatosas, mientras que la fracción de células plasmáticas normales es mayor en las GMSI.

Mastocitosis sistémica

La mastocitosis sistémica es una enfermedad poco frecuente que cursa con manifestaciones extrahematológicas y que, en general, presenta poca infiltración medular. Los mastocitos se identifican por la granularidad elevada y la expresión intensa de CD117. En la mastocitosis sistémica son característicamente CD25 y/o CD2 positivos, lo que constituye un criterio diagnóstico menor de esta enfermedad. El fenotipo atípico se puede identificar por IHQ de la biopsia ósea, donde se identifican las células de morfología atípica, o por CF de alta sensibilidad, ya que la frecuencia de mastocitos en la médula ósea es muy baja.

Infiltración de la médula ósea por enfermedades no hematológicas

La médula ósea puede estar infiltrada por metástasis de tumores no hematológicos. Las células son negativas para el antígeno leucocitario común (CD45), pero pueden presentar positividad para antígenos presentes en células hematológicas como CD7, CD57, CD56 y CD117, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial. El empleo de anticuerpos frente a citoqueratina facilita el diagnóstico de infiltración por tumores de estirpe epitelial.

Enfermedad residual y análisis de células infrecuentes

La CF permite un análisis multiantigénico a nivel unicelular, y tiene la capacidad de analizar un número muy elevado de células en muy pocos minutos. Estas características la convierten en una técnica muy útil para identificar y caracterizar células poco frecuentes, tanto normales como patológicas.

Los métodos que se emplean para la detección y cuantificación de células malignas tras tratamiento ("enfermedad mínima residual") son la biología molecular y la CF multiparamétrica de alta sensibilidad. El estudio de enfermedad mínima residual mediante CF se emplea en diferentes neoplasias hematológicas y se ha demostrado como un factor de mal pronóstico en pacientes con leucemia aguda, LLC, LCM, LF, tricoleucemia y MM. Además, recientemente se están incorporando los resultados de enfermedad residual en la definición de respuesta al tratamiento en leucemias agudas, LLC y MM.

La estrategia empleada para este análisis se basa en el conocimiento del fenotipo de las células normales y sus patrones de maduración, y de las alte-

raciones fenotípicas que presentan las células neoplásicas (sobrexpresión, infraexpresión y coexpresión anómala de antígenos), que permiten identificarlas y diferenciarlas de las células normales, incluso si están presentes en una frecuencia muy baja. Para detectar y cuantificar enfermedad mínima residual se diseñan combinaciones de anticuerpos que incluyen antígenos específicos de línea celular para identificar las células de interés (CD19 para los linfocitos B, CD3 o CD7 para la línea T, CD34 y/o CD117 para las LMA y CD38 y CD138 para el MM), y otros antígenos dirigidos a identificar las aberraciones fenotípicas presentes en la neoplasia que se está estudiando y que discriminan células normales y patológicas.

La sensibilidad que se puede alcanzar mediante CF en el estudio de enfermedad mínima residual depende fundamentalmente de las características de los citómetros (a mayor número de fluorocromos, mejor discriminación de subpoblaciones) y del número de células analizadas. Con los citómetros clínicos actuales (ocho colores) se puede alcanzar una sensibilidad de 10^{-5} . Las características fenotípicas de la enfermedad pueden influir en la sensibilidad, que será óptima cuando no se superpongan poblaciones infrecuentes de células normales. Además, la especificidad de los estudios de enfermedad residual se puede ver afectada por cambios fenotípicos inducidos por el tratamiento, por el uso de anticuerpos monoclonales en el esquema de tratamiento o por la recaída a partir de una subclona mínima al diagnóstico. A diferencia de la biología molecular, que centra su análisis en la alteración genética del ácido desoxirribonucleico (ADN) o del ácido ribonucleico (ARN) que extrae de las células totales que componen la muestra, el inmunofenotípico por CF permite identificar las di-

ferentes poblaciones celulares que componen la muestra y valorar si el fenotipo es normal, pudiendo, por tanto, identificar la presencia de clonas anómalas diferentes a las identificadas en el momento del diagnóstico.

Aunque la estrategia clásica de estudio de enfermedad mínima residual por inmunofenotipo se basa en conocer el fenotipo de la población maligna al diagnóstico, se están haciendo avances en el diseño de combinaciones multiantigénicas que son enfermedad-específicas en vez de paciente-específicas. En este sentido, se han descrito combinaciones para LLC y MM que no requieren conocer el fenotipo inicial, y se está trabajando en la aplicación de esta estrategia en otras enfermedades.

Análisis de líquidos biológicos

Las enfermedades hematológicas pueden infiltrar territorios extramedulares como las meninges, la pleura, el peritoneo, el mesenterio, el pericardio, los testículos, la piel y el humor vítreo, y que dan lugar a derrames y tumores. El análisis de líquidos biológicos mediante CF proporciona mucha información, especialmente en los casos en los que el volumen de líquido obtenido por punción es escaso e hipocelular. El estudio fenotípico puede ser dirigido si se conoce el fenotipo de la enfermedad de base, o se puede realizar un fenotipo de cribado con antígenos para las diversas líneas hematopoyéticas que incluya la identificación de las principales subpoblaciones T (CD4 y CD8) y B (cadena kappa y lambda) y un marcaje subsiguiente según estos resultados.

De especial importancia es el estudio del líquido cefalorraquídeo en los pacientes con linfomas B agresivos, en los que la CF se ha convertido en el método de elección en el cribado de infiltración del sistema nervioso central.

Aplicaciones transversales

La CF tiene otras aplicaciones que, por el parámetro analizado, son transversales en pacientes con diferentes hematopatías.

Así, el tratamiento de pacientes con enfermedades malignas puede incluir la realización de un trasplante de precursores hematopoyéticos (autólogo o alogénico), y la CF es el método de elección para cuantificar los progenitores hematopoyéticos CD34+. En la gran mayoría de los casos la obtención de células CD34+ se realiza de sangre periférica, y mediante citometría es posible predecir, en función de su número, si la aféresis será exitosa.

Una vez obtenida la aféresis, se cuantifican las células CD34+ para asegurar que se infundirá un número suficiente de progenitores que garantice la reconstitución hematopoyética tras el trasplante.

En la misma categoría se situaría el estudio de poblaciones linfocitarias en situaciones de inmunosupresión, como el recuento de linfocitos CD4 en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, que se emplea como evaluación pronóstica y monitorización de la respuesta al tratamiento, o el estudio de poblaciones linfocitarias en pacientes sometidos a trasplante o tratados con determinados fármacos, lo que puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

Bibliografía general

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's essential haematology. 7ª ed. Wiley Blackwell; 2016.
- Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Hematology, basic principles and practice. 6ª ed. Filadelfia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2013.
- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 2016.
- Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, et al. Williams Hematology. 9ª ed. Londres: McGraw-Hill; 2015.
- Malempati S, Joshi S, Lai S, Braner DAV, Tegtmeyer K. Bone marrow aspiration and biopsy. *N Engl J Med*. 2009;361:e28.
- Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Moraleda JM. Hematología. 2ª ed. Madrid: Luzán 5; 1996.
- Moraleda JM. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011.
- San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Hematología: manual básico razonado. 4ª ed. Madrid: Elsevier España; 2015.
- Sanz-Alonso MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica. 5ª ed. Molins del Rei: Editorial Escofet Zamora; 2015.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editores. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.

PÁGINAS WEB DE INTERÉS

- <http://www.sehh.es/es/>
<http://www.ash-sap.org>
<http://asheducationbook.hematologylibrary.org>
<http://www.hematology.org/>
<http://www.nccn.org>
<http://www.pathguy.com/lectures/spleen.htm>
<http://www.seth.es>
<http://www.sets.es/>
<http://www.uptodate.com>
<http://www.cdc.gov/ncbddd/blooddisorders/>
<http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/TALLID1374.html>

Bibliografía seleccionada por capítulos

CAPÍTULO 1. Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función

- Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: a Human perspective. *Cell Stem Cell*. 2012;10:120-36.
- Eaves C. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood*. 2015(17):2605-13.
- Krause DS, Scadden DT. A hostel for the hostile: the bone marrow niche in hematologic neoplasms. *Haematologica*. 2015;100(11):1376-87.
- Mendelsshon A, Frenette PS. Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration. *Nat Med*. 2014;20(8):833-46.
- Mendez-Ferrer S, Scadden DT, Sanchez-Aguilera A. Bone marrow stem cells: current and emerging concepts. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1335:32-44.

CAPÍTULO 2. Anemia: concepto, clínica y clasificación

CAPÍTULO 3. Anemia por deficiencia de hierro y otras anemias microcíticas

- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:338-47.
- Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med*. 2005;353:498-507.
- Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:653-70.
- Bunn HF. Approach to the anemias. En: Goldman L, Schafer AI, editores. *Goldman's Cecil Medicine*. 25ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. Cap. 158.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-43.
- Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015: 8-13.
- DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1324-31.

- Escribano L, Álvarez-Twose I, Moraleda JM. Anemia por deficiencia de hierro y otras anemias microcíticas. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 53-74.
- Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:14-18.
- Hernández García MT, Hernández Nieto L. Anemia. Generalidades. En: Sanz MA, Carreras E, editores. *Manual práctico de Hematología Clínica*. 5ª ed. Molins del Rei: Escofet Zamora; 2015. p. 1-8.
- Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123(3):326-33.
- Kassebaum NJ, Jasarria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
- Poggiali E, Migone de Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):12-7.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al.; American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbopoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010;116:4045-59.
- Sánchez-Salinas A, García-Hernández AM, Moraleda JM. Anemia: concepto. Clínica. Clasificación. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 35-52.
- Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Hematol*. 2013;161(5):639-48.

CAPÍTULO 4. Anemia megaloblástica

- Blanquer M, Gómez-Espuch J, Moraleda JM. Anemia megaloblástica En: Moraleda

- JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 75-92.
- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112:2214-21.
- Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica*. 2006;91:1506-12.
- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2007;21:113-30.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-60.
- CAPÍTULO 5. Anemias hemolíticas corpusculares o intrínsecas**
- Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King M-J. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. *Br J Haematol*. 2011;156:37-49.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-65.
- Cedena MT, Gilsanz F. Anemias hemolíticas corpusculares o intrínsecas. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 93-110.
- Del Orbe R, Arrizabalaga B, De la Hoz AB, et al. Detection of new pathogenic mutations in patients with congenital haemolytic anaemia using next-generation sequencing. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):629-38.
- Grupo de Trabajo de HPN de la SEHH. Guía clínica HPN. Consenso español para diagnóstico y tratamiento de la HPN. Disponible en: <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos/2605-guias-de-consenso-sobre-diagnostico-y-tratamiento-de-la-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-hpn-actualizacion-2014.html> [último acceso: Dic 2016].
- Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
- King MJ, Garçon L, Hoyer JD, et al; International Council for Standardization in Hematology. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37(3):304-25.
- Korakolva P, Van Solinge WW, Van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia – pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):388-97.
- Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: a personal view. *Br J Haematol*. 2011;153:709-20.
- Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):373-93.
- Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev*. 2007;21:267-83.
- Salido E, Cabañas V, Moraleda JM. Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicine – Programa de formación médica continuada acreditado*. 2016;12(20):1135-41.
- Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(6):278e1-278e7.
- CAPÍTULO 6. Hemoglobinopatías. Talasemias**
- Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:456-62.
- DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1324-31.
- Fiel JJ, Vichinsky EP, DeBaun MR. Overview of the management and prognosis of sickle cell disease. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-sickle-cell-disease?source=search_result&search=Overview+of+

Bibliografía

- the+management+and+prognosis+of+sickle+cell+disease&selectedTitle=1 ~ 150 [última actualización: 30 Sep 2016; último acceso: Dic 2016].
- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012; 379(9813): 373-83.
- Higgs DR. The molecular basis of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(1):1-15.
- Hoban MD, Orkin SH, Bauer DE. Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches to sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):839-48.
- Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. β -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(7):1-15.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Evidence-Based management of sickle cell disease: expert panel report, 2014. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/sickle-cell-disease-guidelines> [último acceso: Dic 2016].
- Telen M. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):818-9.
- Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5):1-24.
- Vichinsky EP. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease?source=search_result&search=Overview+of+the+clinical+manifestations+of+sickle+cell+disease&selectedTitle=1~150 [última actualización: 11 Jul 2016; último acceso: Dic 2016].
- Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood*. 2016; 127(7):801-9.
- autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):681-91.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-65.
- Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2015;125(21):3223-9.
- Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(4):635-42.
- Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:87-93.
- Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune haemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116:1831-8.
- Leger RM, Arndt PA, Garratty G. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia. *ImmunoHematology*. 2014;30(2):85-94.
- Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(6): 607-18.
- Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev*. 2008;22:1-15.

CAPÍTULO 8. Inmunohematología. Grupos sanguíneos

- Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. *Blood*. 2009;114:248-56.
- Brinc D, Lazarus A. Mechanisms of anti-D action in the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:185-91.
- Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice guidelines from the AABB red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025-35.
- Corral M, López Corral L. Grupos sanguíneos. Anemias hemolíticas por aloanticuerpos. Enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 153-66.

CAPÍTULO 7. Anemias hemolíticas extracorporales o extrínsecas

Barcellini W. Current treatment strategies in

- Daniels G, Castilho L, Flegel WA, et al.; International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Blood Cell Surface Antigens. International Society of Blood Transfusion Committee on terminology for red blood cell surface antigens: Macao report. *Vox Sang*. 2009;96:153-6.
- Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Documento de consenso de la SETS y la SEGO para la prevención de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido. Marzo, 2008.
- CAPÍTULO 9. Insuficiencias medulares. Aplasia medular**
- Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol* 2015; 101: 527-35.
- Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options. *Blood*. 2013; 122(22):3561-7
- Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2016; 128(3): 337-347.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012; 120(6):1185-96
- Townsley DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014;124(18):2775-2783.
- Vallejo C. Aplasia medular. En: Manual de índices diagnósticos y pronósticos en hemopatías. 2ª ed. Ambos Marketing Services; 2015. p. 9-20.
- Vallejo C. Aplasia medular adquirida. En: Carreras E, editor. Manual de trasplante hematopoyético. 5ª ed. Molins del Rei: Escofet Zamora; 2016.
- Vallejo C. Insuficiencias medulares: aplasia medular adquirida. En: Sanz MA, Carreras E, editores. Manual práctico de Hematología Clínica. 5ª ed. Molins del Rei: Escofet Zamora; 2015. p. 103-14.
- Vallejo C. Insuficiencias medulares. Aplasia medular. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 167-80.
- Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2015;373:35-47.
- Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013:76-81.
- CAPÍTULO 10. Leucocitos. Patología de los granulocitos. Agranulocitosis**
- Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):279-88.
- Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1124:501-15.
- Fuster JL, Moraleda J. Leucocitos. Patología de los granulocitos. Agranulocitosis. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 181-98.
- Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014;124(8):1251-8.
- Klein C. Congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:344-50.
- Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-11.
- Wolach B, Gavrieli R, Roos D, Berger-Achituv S. Lessons learned from phagocytic function studies in a large cohort of patients with recurrent infections. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):454-66.
- Capítulo 11. Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias agudas**
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012;481(7382):506-10.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid

Bibliografía

- leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-52.
- Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53-61.
- Figuera A, Arranz E. Leucemias. Concepto y clasificación. *Leucemias agudas*. En: Morales JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 199-236.
- Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41.
- Grove CS, Vassiliou GS. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Dis Model Mech*. 2014;7(8):941-51.
- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(2):241-7.
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-98.
- Juliussen G, Lazarevic V, Hörstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012;119(17):3890-9.
- Ossenkoppelle G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(5):767-74.
- Paietta E. Should minimal residual disease guide therapy in AML? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015; 28(2-3):98-105.
- Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375(9):900-1.
- Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-89.
- Swaminathan S, Klemm L, Park E, et al. Mechanisms of clonal evolution in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Immunol*. 2015;16(7):766-74.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368:2059-74.
- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013; 339(6127):1546-58.
- CAPÍTULO 12. Síndromes mieloproliferativos crónicos. Leucemia mieloide crónica**
- CAPÍTULO 13. Policitemia vera**
- CAPÍTULO 14. Mielofibrosis primaria. Trombocitemia esencial**
- Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis and treatment. *Ann Rev Med*. 2009;60:233-45.
- Alvarez-Larrán A, Besses C. Antiplatelet therapy in the management of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(4):319-23.
- Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Besses C. Treatment of essential thrombocythemia. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(6):260-4.
- Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205-10.
- Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015 ;385(9976):1447-59.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6):872-84.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloprolife-

- rative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
- Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176-84.
- Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: Morphology and clinical practice. *Am J Hematol*. 2016;91(4):430-3.
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of the European LeukemiaNet conference. *Blood*. 2009;113:4829-33.
- Beer P, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 621-8.
- Besses C, Alvarez-Larrán A. How to treat essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16 Suppl:S114-23.
- Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(24):3714-9.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Blood*. 2009;113:2895-901.
- Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635-42.
- Chen AT, Prchal JT. JAK2 kinase inhibitors and myeloproliferative disorders. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(2):110-6.
- Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112:4808-17.
- Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, with agent, and how? *Blood*. 2014;124(24):3529-37.
- Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010;149(3): 352-75.
- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370:342-50.
- Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015;29(5):1123-32.
- Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia*. 2008;22:1813-7.
- Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Ann Rev Med*. 2009;60:293-306.
- Kremyanskaya M, Mascarenhas J, Hoffman R. Why does my patient have eritrocytosis? *Hematol Oncol Clin*. 2012;26:267-83.
- Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(5):297-302.
- Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;112:2190-8.
- Mesa RA. Assessing new therapies and their overall impact in myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:115-21.
- Moraleda JM, Hernández Navarro F. Síndromes mieloproliferativos crónicos. Leucemia mieloide crónica. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 237-56.
- Moraleda JM, Rosique P. Policitemia Vera. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 256-65.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391-405.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:994-1004.

Bibliografía

- Radich JP. Chronic myeloid leukemia 2010: Where are we now and where can we go? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;122-8.
- Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2016; 128(20): 2403-14.
- Shiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2007;357(3):258-65.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(16):2507-13.
- Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014;28(7):1407-13.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22:14-22.
- Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015(1):98-105.
- Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Gresshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426-35.
- CAPÍTULO 15. Síndromes mielodisplásicos. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas**
- Arber DA, Hasserjian RP. Reclassifying myelodysplastic syndromes: what's in the new WHO and why. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015: 294-8.
- Arenillas L, Calvo X, Luño E, et al. Considering bone marrow blasts form non-erythroid cellularity improves the prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3284-92.
- Bernal T, Martínez Cambor P, Sánchez García J, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia*. 2015;29(9):1875-81.
- Chamseddine AN, Jabbour E, Kantarjian HM, Bohannan ZS, García-Manero G. Unraveling myelodysplastic syndromes: Current knowledge and future directions. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(1):4.
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO guidelines working group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii57-69.
- Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 2016;91(1):76-89.
- Kim-Hien TD, Tyner JW. What's different about atypical CML and chronic neutrophilic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:264-71.
- Nomdedeu M, Calvo X, Pereira A, et al; Spanish Group of Myelodysplastic Syndromes. Prognostic impact of chromosomal translocations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia patients. A study by the Spanish group of myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(4):322-7.
- Ramos F, Robledo C, Izquierdo García FM, et al. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. *Oncotarget*. 2016;7(21):30492-503.
- Salido E, Cabañas-Perianes V. Síndromes mielodisplásicos. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 281-304.
- Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015; 125(12):1857-65.
- Scott BL, Deeg HJ. Myelodysplastic syndromes. *Ann Rev Med*. 2010;61:345-58.
- Valcárcel D, Sanz G, Ortega M, et al. Use of newer prognostic indices for patients

with myelodysplastic syndromes in the low and intermediate-1 risk categories: a population-based study. *Lancet Hematol.* 2015;2(6):e260-6.

CAPÍTULO 16. Síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica. Leucemia linfocítica crónica

Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:145-62.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008; 111:5446-56.

Jain N, O'Brian S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood.* 2015;126(4):463-70.

Lamy T, Loughran TP. How I treat LGL leukemia. *Blood.* 2011;117:2764-74.

Moraleda JM, Tomas JF. Síndromes linfoproliferativos. Leucemia linfática crónica. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología.* 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 305-30.

Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature.* 2011;475(7354): 101-5.

Sarvaria A, Topp Z, Saven A. Current therapy and new directions in the treatment of hairy cell leukemia: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2:123-9.

Stilgenbauer S. Prognostic markers and standard management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:368-77.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375-90.

Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 2016;127:3142-53.

Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood.* 2015; 126(4):471-7.

CAPÍTULO 17. Linfoma de Hodgkin

Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood.* 2016; 127(3):287-95.

Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53:155-64.

Engert A, Raemaekers J. Treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53:166-70.

Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Blood.* 2014;124(23):3356-64.

Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S. Clinical presentation and staging of Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016; 53:148-54.

Hartmann S, Doring C, Jakobus C, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma—endpoints of a spectrum of one disease? *PLoS One.* 2013;8(11):e78812.

Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:15-27.

Moraleda JM, Rubio A. Linfoma de Hodgkin. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología.* 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 331-52.

Vassilakopoulos TP, Johnson PWM. Treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53: 171-9.

Von Trescow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 2016;53:180-5.

Younes A, Ansell S. Novel agents in the treatment of Hodgkin's lymphoma: Biological basis and clinical results. *Semin Hematol.* 2016;53:186-9.

Bibliografía

Capítulo 18. Linfomas no Hodgkin

- Arranz R. Linfomas no Hodgkin. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 353-88.
- Armitage JO, Vose J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26:4124-30.
- Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood.* 2015;125(1):48-55.
- Cheson B, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128(21):2489-96.
- Cheson BD, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059-67.
- Haggood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2015;126(1):17-25.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111:558-65.
- Kahl SB, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood.* 2016; 127(17):2055-63.
- Kuruwilla J. The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphoma. *Blood.* 2016;127(17):2093-100.
- Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1417-29.
- Maloney D. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2012; 366:2008-16.
- Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(14):1803-11.
- Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood.* 2007;110:3507-16.
- Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biological heterogeneity. *Blood.* 2015;125:22-32.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(17):2375-90.
- Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood.* 2016;127(17):2064-71.
- Whittaker S, Hope R, Prince M. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood.* 2016;127(25):3142-53.
- Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014;123(6):837-42.

CAPÍTULO 19. Discrasias de células plasmáticas. Gammopatías monoclonales. Mieloma múltiple

CAPÍTULO 20. Macroglobulinemia de Waldenström y otras gammopatías monoclonales. Amiloidosis

- Alegre A, Aguado B. Macroglobulinemia de Waldenström y otras gammopatías monoclonales. Amiloidosis. En: Moraleda JM, editor. Pregrado de Hematología. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 411-22.
- Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood.* 2009; 114:2068-76.
- Bianchi G, Anderson Harris NL, Sohani AR. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. *Oncology.* 2014; 28:45-53.
- Blade J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood.* 2010;115:3655-63.
- Castillo JJ, García-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and

- initial evaluation of patients with Waldenström macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016; 175(1):77-86.
- Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010:287-94.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374:1319-31.
- Dispenzieri A, Buadí F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):1054-81.
- Heher EC, Goes NB, Spitzer TR, et al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood.* 2010;116:1397-404.
- Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17:e328-e346.
- Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the 8th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood.* 2016; 128(10):1321-8.
- Ludwig H, San Miguel JF, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia.* 2014; 28(5):981-92.
- Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev.* 2015;29(6):387-403.
- Monserrat J, Moraleda JM. Discrasias de células plasmáticas. Gammopatías monoclonales. Mieloma múltiple. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología.* 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 389-410.
- Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood.* 2015; 125:3076-84.
- Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the IMWG. *Leukemia.* 2014; 28(3):525-42.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364:1046-60.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
- Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015;125(20):3069-75.
- Stewart KA, Richardson PG, San Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood.* 2009;114:5436-43.
- Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(9):826-33.

CAPÍTULO 21. Patología del sistema mononuclear fagocítico

CAPÍTULO 22. El bazo. Esplenomegalias. Hiperesplenismo

- Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2015;126(1):26-35.
- Auffray C, Sieweke MH, Geissman F. Blood monocytes: development, heterogeneity and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Med.* 2009;27:669-92.
- Bickenbach KA, Gonen M, Labow DM, et al. Indications for and efficacy of splenectomy for haematological disorders. *Br J Surg.* 2013;100:794-800.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet.* 2011;378(9785):86-97.
- Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672-81.
- Feliu E, Moraleda JM. El bazo. Esplenomegalias. Hiperesplenismo. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología.* 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 443-54.

Bibliografía

- Haroche J, Ablu O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai-Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim-Chester disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:571-8.
- Howard JE, Dwivedi RC, Masterson L, Jani P. Langerhans cell sarcoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:320-31.
- Jhonson BA, Dajnoki A, Bodamer O. Diagnosis of lysosomal storage disorders: Gaucher disease. *Curr Protoc Hum Geet*. 2014;82:17.15.1-6.
- La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:190-6.
- Merad M, Manz MG. Dendritic cell homeostasis. *Blood*. 2009;113:3418-27.
- Rodeghiero F, Riggeri M. Short and long-term risks of splenectomy for benign hematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol*. 2012;158(1):16-29.
- Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, et al. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):81-92.
- Tomás JF, Moraleda JM. Patología del sistema mononuclear fagocítico. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 423-42.
- Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011:178-83.
- William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology*. 2007;12: 89-98.
- Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011;118:1463-71.
- Kaplow R, Iyere K. Recognizing and preventing tumor lysis syndrome. *Nursing*. 2016;46(11):26-32.
- Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndrome over the past 40 years. *Cancer*. 2008;113:1933-52.
- Leonard JP, Martin P. Novel agents for follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:255-8.
- Morton LM, Saber W, Baker KS, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Subsequent Neoplasms Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Sep 12. pii: S1083-8791(16)30331-7.
- Ng SY, Abramson JS. Chemotherapy-sparing treatment strategies for follicular lymphoma: current options and future directions. *Curr Opin Hematol*. 2016; 23(4):371-6.
- Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600-13.
- Terme M, Ulrich E, Delahaye N, Chaput N, Zitvogel L. Natural killer cell directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nature Immunol*. 2008;9:486-94.
- Tobian AA, Heddle NM, Wiegmann TL, Carson JL. Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB. *Transfusion*. 2016;56(10):2627-30.
- Vázquez L, Moraleda JM. Tratamiento con quimioterapia. Terapéutica de soporte. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 455-480.
- Capítulo 23. Tratamiento con quimioterapia. Terapéutica de soporte**
- Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):381-6.
- Capítulo 24. Trasplante de progenitores hematopoyéticos**
- Asri A, Sabour J, Atashi A, Soleimani M. Homing in hematopoietic stem cells: focus on regulatory role of CXCR7 on SDF1a/CXCR4 axis. *EXCLI J*. 2016;15:134-43.
- Bevans M, El-Jawahri A, Tierney DK, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initia-

- tive: Consensus Recommendations for Patient-Centered Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;19:S1083-8791.
- Boieri M, Shah P, Dressel R, Inngjerdigen M. The role of animal models in the study of hematopoietic stem cell transplantation and GvHD: A historical overview. *Front Immunol*. 2016;7:333.
- Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol*. 2016;23:530-5.
- Childhood Hematopoietic Cell Transplantation (PDQ®). Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Published online: September 23, 2016. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US).
- Clark CA, Savani M, Mohty M, Savani BN. What do we need to know about allogeneic hematopoietic stem cell transplant survivors? *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51:1025-31.
- Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;3:S1083-8791.
- Elsawy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1283-300.
- Fedele R, Salooja N, Martino M. Recommended screening and preventive evaluation practices of adult candidates for hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16(11):1361-72.
- Gea-Banacloche J, Komanduri K, Carpenter P, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: the Immune Dysregulation and Pathobiology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;14: S1083-8791.
- Goyal G, Gundabolu K, Vallabhajosyula S, Silberstein PT, Bhatt VR. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic-cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2016;7:131-41.
- Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M. One million haematopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-e100.
- Hsu YM, Cushing MM. Autologous stem cell mobilization and collection. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:573-89.
- Kelsey PJ, Oliveira MC, Badoglio M, Sharrack B, Farge D, Snowden JA. Hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: From basic science to clinical practice. *Curr Res Transl Med*. 2016;64:71-82.
- Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343:702-9.
- Li Pira G, Biagini S, Cicchetti E, et al. Immunoselection techniques in hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2016;54:356-63.
- Locatelli F, Merli P, Strocchio L. Transplantation for thalassemia major: alternative donors. *Curr Opin Hematol*. 2016; 23:515-23.
- Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological basis of bone marrow failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:362.
- Moraleda JM, Iniesta F, Sánchez-Salinas A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Moraleda JM, editor. *Pregado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 481-516.
- Morin-Zorman S, Loiseau P, Taupin JL, Caillet-Zucman S. Donor-specific anti-hla antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016;12(7):307.
- Palmer J, McCune JS, Perales MA, et al. Personalizing busulfan-based conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1915-25.

Bibliografía

- Parmesar K, Raj K. Haploidentical stem cell transplantation in adult haematological malignancies. *Adv Hematol.* 2016; 2016:3905907.
- Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977;49:511-33.
- Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrelbee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257:491-6.
- Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica.* 2016;101:680-7.
- Widman A, Reshef R. Precision in donor selection: Identifying ideal stem-cell donors through their T cells. *Exp Hematol.* 2016;44:1020-3.
- Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother.* 2016;43:3-12.

Capítulo 25. Fisiología de la hemostasia

Capítulo 26. Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia

- Chitlur M. Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorders. *Thromb Res.* 2012;130(1):1-6.
- Hoffman R, Furie B, Benz EJ, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ. *Hematology, basic principles and practice.* 6ª ed. Filadelfia: Elsevier Churchill Livingstone; 2013.
- Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science.* 2010;328: 562-4.
- Nachman R, Shahin R. Platelets, petechiae and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med.* 2008;359:1261-70.
- Shattil SJ, Kim C, Ginsberg MH. The final steps of integrin activation: the end game. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11(4):288-300.
- Witt SM, Verdoold R, Cosemans JM, Heemskerk JW. Insights into platelet-based control of coagulation. *Thromb Res.* 2014; 133 Suppl 2:S139-48.

Capítulo 27. Trastornos de la hemostasia primaria

- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2010; 61:77-90.
- Battle J, López-Fernández MF, Pérez-Rodríguez A. Classification of von Willebrand Disease. En: Federici AB, Lee CA, Berntorp EE, editores. *Von Willebrand's Disease: basic and clinical aspects.* Londres: Wiley-Blackwell; 2011.
- Battle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost.* 2015; 115(1):40-50.
- Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;128(12):1547-54.
- Farzana AS, Abrams CS. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7.
- George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2009;94:759-62.
- Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet response with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results for phase 2 study. *Br J Hematol.* 2016;172:262-73.
- Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *Tromb Haemost.* 2011;9(Suppl 1):76-91.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115:168-86.
- Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112:11-8.
- Sanz MA, Vicente V, Fernández A, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Bar).* 2012;138(9):261.e1-e17.
- Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7.

- Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:191-207.
- Capítulo 28. Enfermedades congénitas de la coagulación**
- Capítulo 29. Trastornos adquiridos de la coagulación**
- Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:41-7.
- Carr, ME Jr, Tortella, B. Emerging and future therapies for hemophilia. *J Blood Med*. 2015;6:245-55.
- Chaturvedi S, McCrae. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:53-60.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired hemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost*. 2013;110:1114-20.
- García F, Batlle J. Enfermedades congénitas de la coagulación. En: Moraleta JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 575-86.
- Giannakopoulos B, Krillis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2009;114:2020-30.
- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014;370:847-59.
- Margaritis P, High KA. Gene therapy in hemophilia; going for cure? *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):324-6.
- Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-44.
- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125(13):2052-61.
- Pipe SW. Hemophilia: new protein therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:203-9.
- Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:13-126.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauer-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012;19(1):e1-e47.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-56.
- Capítulo 30. Enfermedad tromboembólica**
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
- Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:53-60.
- Dahlbäck. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112:19-27.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359:938-49.
- Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134:774-82.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.
- Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1327-38.
- CAPÍTULO 31. Tratamiento transfusional**
- Brinc D, Lazarus AH. Mechanism of anti-D action in the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:185-91.
- Carson JL, Guyat G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines from the AABB. Red

Bibliografía

- Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025-35.
- Corral M, López Corral L. Tratamiento transfusional. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 619-36.
- Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:671-6.
- Fasano MR, Josephson C. Platelet transfusion goals in oncology patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:462-70.
- Liu C, Grossman. Red blood cell transfusion for hematologic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:454-61.
- Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. *Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos*. 5ª ed. Barcelona: SETS; 2015.
- Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Documento de consenso de la SETS y la SEGO para la prevención de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido. Marzo, 2008.
- Peyvandí F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2054-64.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149-62.
- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28:241-7.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2015;373:1541-52.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209-21.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122:3616-27.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.

CAPÍTULO 33. El inmunofenotipo en Hematología

- Chattopadhyay PK, Roederer M. Cytometry: today's technology and tomorrow's horizons. *Methods*. 2012;57(3):251-8.
- Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111(8):3941-67.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC: Lyon; 2008.
- Wood BL. Principles of minimal residual disease detection for hematopoietic neoplasms by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90(1):47-53.

CAPÍTULO 32. Citogenética en Hematología

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.

Abreviaturas

- AAS: ácido acetilsalicílico
AcMo: anticuerpo(s) monoclonal(es)
ADE: amplitud de la distribución del tamaño eritrocitario (véase RDW)
ADN: ácido desoxirribonucleico
ADP: *adenosine diphosphate* (difosfato de adenosina)
AEC: anemia de las enfermedades crónicas
Ag: antígeno(s)
AH: anemia hemolítica
AHAI: anemia hemolítica autoinmune
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
AIR: acondicionamiento de intensidad reducida
ALA: ácido aminolevulínico
ALG: *anti-lymphocyte globulin* (globulina antilinfocítica)
AR: anemia refractaria
Ara-C: arabinósido de citosina
AREB: anemia refractaria con exceso de blastos
AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación
ARS: anemia refractaria sideroblástica
AT: antitrombina
ATG: *anti-thymocyte globulin* (globulina antitimocítica)
ATP: *adenosine triphosphate* (trifosfato de adenosina)
ATPasa: adenosín trifosfatasa
AVK: antagonistas de la vitamina K
- BFU: *burst forming unit* (unidad formadora de colonias de rápido crecimiento)
BI: bilirrubina indirecta
- Ca: calcio
2-CDA: 2-clordesoxiadenosina
CD: *cluster of differentiation* (grupos de diferenciación)
CFT: capacidad de fijación del hierro por parte de la transferrina
- CFU: *colony forming unit* (unidad formadora de colonias):
B: de linfocitos B
Ba: de granulocitos basófilos
E: de eritrocitos
Eo: de granulocitos eosinófilos
G: de granulocitos neutrófilos
GEMM: de granulocitos neutrófilos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos
GM: de granulocitos neutrófilos y monocitos
L: de linfocitos
M: de monocitos
Mk: de megacariocitos
ML: mielolinfoide = célula *stem*
T: de linfocitos T
- CH: concentrado de hematíes
CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona
CID: coagulación intravascular diseminada
CM: componente monoclonal
CoA: coenzima A
CP: concentrado de plaquetas/célula progenitora/cadenas pesadas
Cr: cromosoma/cromatina
CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal
CRDU: citopenia refractaria con displasia unilineal
CS: componentes sanguíneos
CsA: ciclosporina A
- DDAVP: desmopresina = 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina
del: delección
- EDTA: *ethylen diamine tetraacetic acid* (ácido etilendiaminotetracético)
EHFRN: enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido
EICH: enfermedad del injerto contra el huésped

Abreviaturas

EICL: efecto del injerto contra leucemia (efecto injerto contra tumor)

EICR: enfermedad del injerto contra el receptor

EMR: enfermedad mínima residual

EP: embolia pulmonar

EPO: eritropoyetina

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

EWV: enfermedad de Von Willebrand

F: factor (de coagulación)

FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-Británico

FAG: fosfatasa alcalina granulocítica

FCDP: factor de crecimiento derivado de plaquetas

Fe: hierro

FI: factor intrínseco de Castle

FISH: *fluorescence in situ hybridization* (hibridación fluorescente *in situ*)

FT: factor tisular

5-FU: 5-fluorouracilo

FWW: factor de Von Willebrand

G+: grampositivo(s)

G-: gramnegativo(s)

G-CSF: *granulocyte colony stimulating factor* (factor estimulador de colonias)

GEM: Grupo Español de Mieloma

GM: granulocitos y macrófagos/granulomacrofágica

GM-CSF: *granulocyte-monocyte colony stimulating factor* (factor estimulador de colonias granulocíticas)

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto

GP: glucoproteínas

G6PDH: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

h: hora

Hb: hemoglobina

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HCM: hemoglobina corpuscular media

Hcto.: hematocrito

HEMPAS: *hereditary erythroblast multinuclearity with positive acidified serum test human leukocyte antigens* (sistema de antígenos leucocitarios

humanos del complejo mayor de histocompatibilidad)

HLA: *human leukocyte antigens* (sistema de antígenos leucocitarios humanos del complejo mayor de histocompatibilidad)

HMWK: *high molecular weight kininogen* (cininógeno de alto peso molecular)

HNF: heparina no fraccionada

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna

5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina)

HTLV: virus linfotrópico de células T humano

ICT: irradiación corporal total

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

ILD: infusión de linfocitos del donante

INF: interferón

INR: *international normalized ratio* (cociente internacional normalizado)

inv: inversión

IS: índice de saturación de la transferrina

ISI: índice de sensibilidad internacional

i.v.: intravenoso(a)

K: potasio

kD: kilodalton

LAL: leucemia aguda linfoblástica

LAM: leucemia aguda mieloblástica

LCR: líquido cefalorraquídeo

LDH: lactatodeshidrogenasa

LES: lupus eritematoso sistémico

LH: linfoma de Hodgkin

LL: linfoma linfoblástico

LLA: leucemia linfocítica aguda

LLC: leucemia linfocítica crónica

LLGG: leucemia de linfocitos grandes granulares

LLTA: linfoma T del adulto

LMC: leucemia mieloide crónica

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica

LNH: linfoma no Hodgkin

LP: leucemia prolinfocítica

LTC: *long term cultures* (cultivos a largo plazo)

MALT: *mucosa associated lymphoid tissue* (tejido linfoide asociado a mucosas)

M-CSF: <i>monocyte colony stimulating factor</i> (factor estimulador de colonias de monocitos)	(polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y trastornos en la piel)
MFP: mielofibrosis primaria	PPP: plasma pobre en plaquetas
MM: mieloma múltiple	PRP: plasma rico en plaquetas
MO: médula ósea	PS: proteína S
MOR: <i>multi-drug resistance</i> (resistencia a fármacos)	PT: protrombina
6-MP: 6-mercaptopurina	PTI: púrpura trombocitopénica idiopática
MPO: mieloperoxidasa	PTT: púrpura trombótica trombocitopénica
MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa	PUVA: fototerapia con psoraleno con luz ultravioleta
Mtx: metotrexato	PV: policitemia vera
MW: macroglobulinemia de Waldenström	
Na: sodio	r: recombinante (obtenido por ingeniería genética)
NADPH: dinucleótido de nicotinamida reducido	RC: remisión completa
NK: <i>natural killer</i>	RDW: <i>red cells distribution width</i> (véase ADE)
NO: <i>nitric oxide</i> (óxido nítrico)	REAL: <i>Revised European-American Lymphoma classification</i>
O ₂ : oxígeno	RM: resonancia magnética
OMS: Organización Mundial de la Salud	RN: recién nacido
P: fosfato	RP: remisión parcial
PAAF: punción aspiración con aguja fina	Rx: radiografía
PAi: <i>plasminogen activator inhibitor</i> (inhibidor del activador del plasminógeno)	SAF: síndrome antifosfolípido
PBG: porfobilinógeno	SCF: <i>stem cell factor</i> (factor de crecimiento de la célula <i>stem</i>)
PC: proteína C	SCU: sangre de cordón umbilical
PCR: <i>polymerase chain reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa)	SHU: síndrome hemolítico urémico
PDF: productos de degradación de la fibrina (y/o del fibrinógeno)	SMD: síndrome mielodisplásico
PDGF: <i>platelet derived growth factor</i> (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	SMF: sistema mononuclear fagocítico
PET: <i>positron emission tomography</i> (tomografía por emisión de positrones)	SMP: síndrome mieloproliferativo
PFA: <i>platelet function analyzer</i> (analizador de la función plaquetaria)	SNC: sistema nervioso central
PFC: plasma fresco congelado	SLP: síndrome linfoproliferativo
PG: prostaglandina	SP: sangre periférica
PH: progenitores hematopoyéticos	t: traslocación
PK: precalicreína	TAFI: <i>trombin activated fibrinolysis inhibitor</i> (inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina)
PL: predominio linfocítico	TC: tomografía computarizada
POEMS: <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin lesions</i>	TE: trombocitemia esencial
	TFPI: <i>tissue factor protein inhibitor</i> (inhibidor de la vía del factor tisular)
	6-TG: 6-tioguanina
	TGF: <i>transforming growing factor</i> (factor de crecimiento transformante)
	TH: tiempo de hemorragia

Abreviaturas

THF: tetrahidrofolato

TK: tirosincinasa

TMO: trasplante de médula ósea

TNF: *tumoral necrosis factor* (factor de necrosis tumoral)

TP: tiempo de protrombina

tPA: activador tisular del plasminógeno

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

TRALI: *transfusion related acute lung injury* (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión)

TT: tiempo de trombina

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada

TVP: trombosis venosa profunda

TxA₂: tromboxano A₂

U: unidad

UK: urocinasa

VCM: volumen corpuscular medio

VEB: virus de Epstein-Barr

VEGF: *vascular endothelial growth factor* (factor de crecimiento del endotelio vascular)

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VSG: velocidad de sedimentación globular

Índice de materias

- Aborto intramedular, 94, 143, 313, 334
Abscesos de Pautrier, 405
Ácido acetilsalicílico (aspirina), 169, 293, 305, 309, 438, 486, 580, 599, 625, 635, 647
Ácido tranexámico, 602, 623, 630, 631, 655, 663
Ácido todotransretinoico (ATRA), 232, 264
Activador tisular del plasminógeno, 561, 576, 588
Aféresis, 523, 659, 660, 662, 674, 710
Agentes alquilantes, 229, 259, 353, 382, 413, 435, 452, 456, 491, 495, 497, 557
Agentes antiplaquetarios, 614, 647, 654
Alfa-talasemias, 123, 140, 152, 481, 527, 533
Amiloidosis, 421, 424, 431, 441, 443, 449, 452, 454, 455, 483
Análogos de las purinas, 354, 357, 359, 361, 411, 414, 450
Anemia,
 de Blackfan-Diamond, 190, 203, 527
 de Cooley, 145
 de Fanconi, 189, 195, 197, 527, 533, 552, 688
 diseritropoyética congénita tipo HEMPAS, 334
 en transformación (AREB-t), 532
 ferropénica, 39, 42, 47, 48, 51, 57, 63, , 143, 592
 hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes (IgG), 159, 162
 hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos (IgM), 102, 159, 161, 166
 hemolítica inmune por fármacos, 168
 hemolítica microangiopática, 173
 megaloblástica, 42, 45, 47, 48, 52, 54, 89, 93, 99, 195, 223, 603
 perniciosa, 97, 98
 refractaria con displasia multilineal (SMD-DML), 315
 refractaria con displasia unilineal (SMD-DUL), 315
 refractaria con exceso de blastos (AREB), 323, 531, 532
 refractaria con sideroblastos en anillo (SMD-SA), 82, 308, 315, 323
Anisocitosis, 41, 42, 43, 68, 85, 94, 163,
Anomalia de Pelger-Huët, 317, 320
Antagonistas de la vitamina K (AVK), 652
Antibióticos antitumorales, 492, 494, 497
Anticoagulantes orales, 580, 585, 629, 635, 642, 653, 655, 656
Anticuerpos antifosfolípidos, 635
Anticuerpos de Donath-Landsteiner, 161, 168
Anticuerpos monoclonales, 260, 339, 354, 414, 439, 449, 499, 501, 524, 623, 709
Antifibrinolíticos, 602, 623, 630, 655, 663
Antimetabolitos, 259, 491, 493, 497
Antitrombina, 567, 574, 640, 642
Aplasia medular, 119, 189, 192, 199, 254, 325, 527, 535, 552, 604, 668
Autodonación, 662

Basofilia, 222, 226, 271, 273, 333
Beta-talasemias, 41, 45, 51, 71, 123, 124, 141, 143, 481, 527, 533
Blastos, 222, 224, 227, 235, 240, 253, 274, 314, 315, 321, 322, 325, 330
Célula de Hodgkin, 365, 371
Célula de Reed-Sternberg, 364, 408
Celularidad mixta, 366, 368
Células lacunares, 366, 368
Células *stem*, 16, 487, 514, 523, 557
Ciclosporina A, 197, 198, 199, 203, 328, 361, 465, 513, 543, 552
Citometría de flujo, 192, 213, 322, 554, 695, 696, 701
Clasificación,
 de Ann Arbor, 372, 373, 395, 398
 de Binet, 349, 351, 353
 de la OMS, 35, 248, 250, 266, 274, 284, 302, 306, 317, 321, 322, 390
 de Rai, 349, 351, 353

Índice de materias

- Coagulación intravascular diseminada, 173, 240, 242, 252, 484, 580, 588, 590, 627, 631, 643, 66
- Componente monoclonal, 417, 420, 421, 422, 427, 430, 432, 445, 448
- Concentrados de hematíes (CH), 79, 98, 114, 120, 164, 168, 183, 258, 303, 326, 440, 501, 659, 663, 664, 665, 666
- Concentrados de factor VIII, 622, 623
- Concentrados de plaquetas (CP), 501, 597, 598, 614, 634, 659, 665, 666, 667
- Concentrados del complejo protrombínico, 576, 625, 626, 629, 631, 635, 654, 674
- Crioaglutinina, 158, 159, 161, 166, 167, 444, 448
- Crioglobulina, 428, 444, 446, 448, 452
- Criopreservación, 375, 519
- Crisis vasooclusivas, 128, 130, 139, 552
- Cromosoma Filadelfia (Ph¹), 230, 267, 268, 273, 283, 332, 690
- Cuerpos,
 - de Heinz, 31, 42, 45, 108, 112, 116, 477, 478, 484
 - de Howell-Jolly, 42, 45, 95, 137, 318, 477, 478, 484, 486
- Dacriocitos, 44, 46, 68, 300, 331
- Deficiencia,
 - congénita de factor VII, 589, 616, 626, 631, 674
 - de antitrombina, 640, 642
 - de factor XI 578, 616, 625
 - de factor XIII, 616, 626
 - de proteína C, 640, 641, 642
 - de proteína S, 640, 643
- Déficit,
 - de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), 44, 45, 47, 102, 105, 108, 116, 148
 - de pirimidina-5-nucleotidasa, 102, 115, 116
 - de piruvatocinasa, 38, 44, 45, 102, 108, 114, 116
- Delta-beta-talasemia, 140, 154
- Derivados de las plantas, 491, 492
- Desmopresina, 597, 623, 630, 631
- Dímero D (DD), 253, 576, 583, 586, 588, 590, 634
- Dipiridamol, 649
- Diseritropoyesis, 147, 241, 299, 318, 321, 332, 334
- Disgranulopoyesis, 317, 318, 319, 320, 321, 333
- Disqueratosis congénita, 190, 201, 312, 532
- Distrombopoyesis, 316, 318
- Donación de sangre, 73, 659, 660
- Donath-Landsteiner, 159, 161, 168
- Drepanocitosis o anemia de células falciformes, 129
- Efecto injerto contra leucemia, 550
- Electroforesis de hemoglobina, 45, 132, 292
- Eliptocitosis hereditaria, 44, 102, 107, 111
- Enfermedad,
 - de Bernard-Soulier, 596, 597, 668, 696
 - de cadenas pesadas alfa, 451
 - de cadenas pesadas gamma, 450
 - de cadenas pesadas mu, 452
 - de Castleman, 372, 394
 - de Erdheim-Chester, 391, 464, 471
 - de Forte, 452
 - de Franklin, 450
 - de Gaucher, 464, 472, 483
 - de Hand-Schüller-Christian, 468
 - de Niemann-Pick, 464, 473, 481
 - de Rendu-Osler, 66, 592
 - de Rosai-Dorfman, 394, 464, 467
 - de Seligman, 451
 - de Von Willebrand (EVW), 561, 569, 580, 599, 601, 615, 622, 625, 634, 649
 - del injerto contra el receptor aguda, 196, 512, 521, 535, 536, 539
 - del injerto contra el receptor crónica, 521, 536, 543, 546
 - granulomatosa crónica, 213, 214, 527, 696
 - hemolítica del recién nacido, 102, 158, 175, 673
 - inmunoproliferativa del intestino delgado, 451
 - mínima residual, 234, 255, 257, 347, 426, 435, 488, 696, 708, 709
 - por aglutininas frías, 166, 431, 449
 - venooclusiva hepática (EVO), 538
- Eosinofilia, 222, 225, 240, 273, 284, 300, 333, 371, 408, 547

- Eritromelalgia, 288, 290, 305
 Eritropoyesis ineficaz, 79, 95, 129, 142, 302, 322
 Eritropoyetina, 20, 26, 73, 80, 111, 143, 195, 201, 288, 289, 291 303, 327, 425, 440
 Esclerosis nodular, 368, 369, 375
 Esferocitosis hereditaria, 44, 45, 102, 106, 107, 113, 481, 485
 Esplenomegalia gigante, 301, 356, 482, 483
 Esquistocitos, 44, 54, 107, 108, 111, 173, 174, 612, 614
 Exanguinotransfusión, 183, 676
- Factor/es,
 dependientes de la vitamina K, 585, 654
 estimuladores del crecimiento de colonias, 15, 19
 V Leiden, 574, 640, 644
 Fallo/rechazo del injerto, 196, 524, 526, 537
 Fármacos anticoagulantes, 438, 629, 647, 650, 654, 674
 Fascitis eosinofílica, 191
 Fenotipo inmunológico (inmunofenotipo), 241, 341, 346, 357, 358, 361
 Ferritina, 24, 42, 43, 49, 51, 53, 58, 59, 60, 62, 95, 144, 147, 149, 151, 194, 195, 291, 293, 305, 321, 322, 324, 327, 329, 371, 465
 Ferrocínica, 62, 63
 Fibrinólisis, 118, 576, 577, 588, 615, 618, 631, 637, 648
 Fiebre de Pel-Ebstein, 370
 Fragilidad osmótica de los hematíes, 110
 Frotis de sangre periférica, 41, 68, 82, 94, 106, 137, 146, 163, 172, 222, 235, 300, 306, 345, 425, 562, 582, 598, 605, 610
- Gammapatías monoclonales, 322, 417, 420, 426, 443
 de significado incierto, 602
 Genes supresores, 231, 312, 323, 342, 386, 415
 Genética en Hematología, 681
 Globulina antitímocítica, 196, 197, 198, 328, 465, 525, 538
 Granuloma eosinófilo, 468
 Granulomatosis linfomatoide, 390, 402, 408
 Grupos sanguíneos, 28, 175, 178, 601
- Hemartrosis, 579, 581, 619, 620, 181, 624
 Hematopoyesis extramedular, 16, 265, 297, 478,
 Hemofilia A, 617, 618, 674
 Hemofilia B, 617, 625, 674
 Hemoglobina,
 Constant Spring, 134
 fetal, 195, 333
 H, 153
 Köln 128
 Lepore, 129
 Hemoglobinuria,
 de la marcha, 102, 173
 paroxística *a frigore*, 158, 168
 paroxística nocturna, 47, 102, 115, 121, 158, 195, 196, 321, 527, 697
 Hemólisis extravascular, 103, 104, 105, 162
 Hemólisis intravascular, 103, 115, 119, 162, 173, 676
 Hemostasia primaria 559, 563, 581, 591, 600
 Hemostasia secundaria 559, 566, 596
 Hemovigilancia, 188
 Heparina, 305, 574, 580, 582, 583, 585, 586, 587, 589, 590, 606, 616, 634, 655
Híatus leucémico, 253, 254
 Hibridación fluorescente *in situ* (FISH), 683
 Hidroxiurea, 86, 138, 152, 282, 294, 309, 491, 492
 Hipercoagulabilidad, 137, 486, 574, 588, 637, 653
 Hiperdiploidias, 237
 Hiperesplenismo, 483, 485
 Hiperviscosidad, 37, 51, 288, 293, 421, 424, 440, 450, 675
 Hipodiploidias, 237
 Hipoesplenismo, 135, 475, 484, 485
 Histiocitosis de células de Langerhans, 468, 481
Hydrops fetalis, 114, 153, 182, 183
- Índice pronóstico internacional, 324, 325, 397, 398
 Índice reticulocitario, 82, 317
 Infección,
 por citomegalovirus, 166

Índice de materias

- por el virus de Epstein-Barr, 363, 390, 481
- Inhibidores del factor VIII, 590, 634
- Inmunofijación, 427, 432, 446, 448, 454
- Inmunoquimioterapia, 354, 357, 399, 449
- Interferón alfa recombinante (IFN), 295, 359
- Interleucina 6, 19, 77, 421, 434, 464, 539
- Kernicterus*, 114, 182, 183
- Leucemia,
 - aguda, 82, 120, 194, 200, 218, 219, 227, 248, 249, 250, 272, 302, 310, 324, 325, 328, 331, 483, 703, 708
 - aguda linfoblástica, 235, 236, 237, 252, 255, 258, 259, 269, 398, 402, 493, 527, 531, 553, 684, 686, 689, 690, 692, 697
 - aguda linfoblástica Filadelfia positiva, 230, 269
 - aguda mieloblástica, 239, 249, 261, 262, 263, 324, 330, 332, 527, 531, 554, 686, 688, 689, 690, 691, 692, 700
 - aguda promielocítica, 230, 239, 251, 264, 632, 683, 689, 700
 - de células dendríticas, 704
 - de células NK, 251, 336
 - de células plasmáticas, 441
 - de linaje ambiguo (de fenotipo mixto), 250, 244
 - de linfocitos grandes granulares, 203, 218, 336, 360, 390, 707
 - eosinofílica crónica, 225, 266, 283, 284, 689
 - linfocítica crónica, 22, 225, 335, 341, 345, 387, 389, 400, 447, 531, 555
 - mieloide crónica (LMC), 223, 255, 265, 267, 331, 332, 333, 483, 492, 531, 533, 551, 553, 685, 688, 689, 694
 - mieloide crónica atípica (Filadelfia negativa), 332
 - mielomonocítica crónica (LMMC), 225, 269, 314, 331, 333, 464, 686, 689
 - neutrofílica crónica, 223, 265, 266, 283, 332, 694
 - prolinfocítica, 350, 356, 360, 390, 407, 483, 704
- Leucemia-linfoma linfoblástico B, 251, 391
- Leucemia-linfoma linfoblástico T, 251, 391
- Leucemia-linfoma T del adulto, 336, 360, 361
- Leucocitoaféresis, 282, 676
- Leucostasis, 252, 270, 282, 344
- Linfocitosis, 222, 224, 225, 351, 361, 390, 446
 - B monoclonal, 336, 342, 345, 349, 390
- Linfohistiocitosis hemofagocítica, 464, 465, 466, 696
- Linfoma,
 - anaplásico, 372, 387, 389, 391, 404, 406, 407, 408, 502, 698, 700, 704
 - de Burkitt endémico, 384, 387, 389, 391, 402, 403, 404
 - de Burkitt esporádico, 403, 404
 - de células del manto, 336, 350, 385, 389, 390, 402, 413, 531, 685, 689, 704
 - de Hodgkin, 363, 408, 483, 532, 533, 671, 698, 706
 - de zona marginal, 336
 - del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), 400, 401
 - difuso de célula grande B, 387, 390, 391, 402, 413
 - folicular, 336, 350, 385, 387, 389, 390, 398, 410, 502, 531, 686, 689, 701, 704, 706
 - histiocítico, 471
 - leucemizado, 336, 349, 359
 - linfocítico de célula pequeña, 336, 342, 349, 387, 390, 399, 402
 - linfoplasmacítico, 336, 385, 708
 - T angioinmunoblástico, 408
 - T periférico, 390, 391, 407
- Linfopoyesis, 239, 335, 385
- Lisozima sérica, 240, 253
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), 161, 372, 400, 431, 443, 692, 700
- Masa *bulky* (masa voluminosa), 373, 376, 377
- Mastocitosis, 481, 708
- Megaloblastos, 85, 94, 95
- Metahemoglobina, 29, 30, 31, 32, 103
- Metaplasia mieloide agnogénica, 297
- Micosis fungoides, 336, 390, 404, 411
- Mielofibrosis primaria, 44, 266, 273, 289, 297, 302, 478, 531

- Mieloma,
 Bence Jones, 422, 427
 múltiple, 420, 504, 527, 532, 555, 645,
 673, 675, 686, 688, 693, 696
 no secretor, 441
 osteosclerótico, 441
 quiescente, 440
- Monocitosis, 222, 224, 225, 269, 317, 331,
 332, 333
- Monoclonalidad, 347
- Mononucleosis infecciosa, 109, 161, 166,
 225, 363, 372, 391, 481, 482, 607
- Mucositis, 382, 492, 495, 503, 535, 546
- Náuseas y vómitos, 497, 508, 542
- Neumonía intersticial, 539
- Neutrofilia, 213, 221, 222, 223, 283, 371
- Neutropenia,
 cíclica, 217, 219
- Oncogenes, 229, 386, 421
- Osteomiелosclerosis, 297
- Parvovirus (B19), 105, 109, 135, 191, 202,
 203, 344, 610
- PET-TC, 374, 375, 380, 381, 396, 428, 431,
 480
- Plasma fresco congelado (PFC), 187, 626,
 630, 634, 659, 667, 668, 670
- Plasmaféresis terapéutica, 672, 674, 675
- Plasmocitoma extramedular, 422, 432
- Pleocariocitos, 92, 94, 319
- POEMS, 424, 441
- Poiquilocitosis, 42, 43, 68, 94, 107
- Policitemia vera, 22, 266, 273, 287, 289,
 481, 483, 690, 692, 694
- Poliglobulia, 128, 287, 291
- Porfirias, 83
- Productos de degradación del fibrinógeno
 (PDF), 586, 588
- Profilaxis y tratamiento de la infección, 503
- Profilaxis y tratamiento de las hemorragias,
 501
- Proteasas serínicas, 574
- Proteinograma, 347, 396, 427, 445, 446,
 480
- Proteinuria de Bence Jones, 422, 427
- Protooncogenes, 342, 386
- Pruebas pretransfusionales, 186, 663, 664
- Púrpura,
 de Schönlein-Henoch, 592
 postransfusional, 606, 677
 trombocitopénica inmune (PTI), 582,
 673
 trombótica trombocitopénica, 22, 173,
 604, 612, 634, 669, 672
- Rasgo talasémico, 72, 140, 142, 144
- R-CHOP, 354, 357, 411, 412, 413, 449,
- Reacción/es,
 leucemoide, 224, 254, 272, 273
 leucoeritoblástica, 300, 301, 331
 transfusional, 135, 158, 180, 186
- Régimen de acondicionamiento, 526, 538,
 550, 557
- Remisión completa, 256
- Resistencia a la proteína C, 640, 644
- Rouleaux*, 44, 106, 425, 446
- Sarcoma de células de Langerhans, 464, 470
- Secuenciación masiva (NGS), 686
- Síndrome,
 5q-, 203, 308, 314, 689
 antifosfolípido, 635, 636, 646
 de Budd-Chiari, 119, 120, 288, 290,
 295, 481
 de Chediak-Higashi, 212, 213, 214, 217,
 598
 de deficiencia de gránulos densos, 598
 de Ehlers-Danlos, 581
 de Evans, 163, 344
 de Gainsböck, 292
 de hiperviscosidad, 51, 288, 293, 400,
 424, 429, 445, 447
 de insuficiencia medular, 191, 344
 de Job, 212, 215
 de Kostmann, 203, 217, 527, 533
 de la plaqueta gris, 598
 de lisis tumoral, 253, 355, 413, 508
 de Mikulicz, 344
 de Richter, 349, 352, 354, 400
 de Schwachman-Diamond, 217
 de Sézary, 336, 360, 390, 404, 406,
 698, 704, 707
 de Waterhouse-Friderichsen, 633
 hemofagocítico, 481
 hemolítico urémico (SHU), 22, 102,
 173, 604, 605, 613, 614, 634

Índice de materias

- mielodisplásico (SMD), 311, 610, 668, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 703, 704
- mieloproliferativo crónico, 265
- Síntomas B, 192, 353, 369, 374, 375, 376, 380, 392, 396, 401, 407, 409, 450, 479
- Sistema,
 - ABO, 178, 181, 605
 - Duffy, 176, 180, 606
 - HLA, 341, 458, 514, 523, 540
 - li, 28
 - Kell, 176, 180, 606
 - Kidd, 176
 - Lewis, 176, 213
 - P, 176
 - Rh, 163, 177, 178, 179, 181
- Sombras de Gümprecht, 345
- Terapéutica de soporte, 487, 500
- Test de,
 - autohemólisis, 161
 - Coombs directo, 106, 159, 163, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 181, 184
 - EMA (eosina-5'-maleimida), 110
 - falciformación, 129, 131
 - fragilidad osmótica, 110, 113
 - fítroazul de tetrazolio, 213, 214
 - PFA-100, 446, 583
 - Schilling, 52, 95, 98
 - tromboelastografía, 588
- Tiempo de,
 - hemorragia, 582, 591, 597, 601, 617, 622, 626, 630
 - protrombina (TP), 187, 570, 571, 583, 590, 600, 615, 617, 622, 626, 628, 653
 - trombina (TT), 446, 583, 586, 590, 614, 617, 629, 651, 655
 - tromboplastina parcial activada (TTPA), 187, 253, 570, 571, 583, 585, 586, 590, 600, 615, 617, 618, 622, 628, 644
- Tímoma, 161, 191, 202, 203
- Tinción de mieloperoxidasa, 239, 241
- TPH alogénico, 511, 518, 521, 523, 526, 535, 550, 551, 553
- TPH autólogo, 511, 513, 527, 555, 554, 557
- TPH singénico, 517
- TRALI (*transfusion related acute injury*), 677
- Transfusión masiva, 668, 669
- Trasplante,
 - de células progenitoras de sangre periférica, 518
 - de cordón umbilical, 513
 - de médula ósea, 518
 - haploidéntico, 260, 513, 516
- Tratamiento de inducción a la remisión, 257
- Tricoleucemia, 195, 336, 350, 358, 390, 401, 482, 483, 700, 704
- Trombastenia de Glanzmann, 597
- Trombocitemia esencial hemorrágica (TEH), 266, 273, 304, 690
- Trombocitosis esencial hemorrágica, 676
- Trombofilia, 118, 637, 639
- Trombopoyetina, 18, 20, 198, 203, 266, 288, 289, 562, 595, 611
- Trombosis arterial, 295, 304, 637, 647, 655
- Trombosis venosa, 288, 304, 438, 636, 638, 642, 644, 646, 647, 650, 658
- Vacuna antineumocócica, 484
- Vía extrínseca de la coagulación, 570, 571, 572
- Vía intrínseca de la coagulación, 573, 585, 618
- Vitamina K₁, 627, 628, 654

PREGRADO de HEMATOLOGÍA

4.ª edición



Sociedad Española De
Hematología y Hemoterapia



Luzán5