FUNDAMENTOS DE MEDICINA

6ª edición

Hernán Vélez A.
William Rojas M.
Jaime Borrero R.
Jorge Restrepo M. †

HEMATOLOGÍA



Francisco Cuéllar Ambrosi
Francisco Falabella Falabella

Corporación para Investigaciones Biológicas

Material protegido por derechos de autor

ÍNDICE DE MATERIAS

CAPÍTULO 1 BIOLOGÍA DE LA CÉLULA HEMATOPOYÉTICA 1
Dr. Juan Manuel Herrera Parga
Maduración de las células sanguíneas
Diferenciación celular
Las citoquinas
Egreso de la médula ósea

CAPÍTULO 2 SEMIOLOGÍA DE LA SANGRE 4
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi
Presentación clínica de las enfermedades hematológicas
Deficiencias cuantitativas y cualitativas
Excesos cuantitativos

CAPÍTULO 3 EL HEMOGRAMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA 14
Lic. Magda Lucía Murillo Gil
Morfología de los globulos rojos

CAPÍTULO 4 ANEMIA FERROPRIVA 25
Dr. Jorge Enrique Lozano Bernal
Metabolismo del hierro
Depósitos del hierro
Ferritina
Hemosiderina
Etiología
Manifestaciones clínicas
Resultados de laboratorio
Diagnóstico diferencial
Tratamiento

CAPÍTULO 5 ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS POR DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO 42
Dr. José Domingo Torrez Hernández
Generalidades
Deficiencia de folatos
Aumento de las necesidades
Inhibición del metabolismo
Diagnóstico de anemia megaloblástica por deficiencia de folatos
Tratamiento de la deficiencia de folatos

CAPÍTULO 6 DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 52
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi
Deficiencia nutricional de vitamina B12
Anemia perniciosa - tratamiento

CAPÍTULO 7 ANEMIAS HEMOLITICAS GENERALIDADES 56
Dr. José Domingo Torrez Hernández
Manifestaciones clínicas de la anemia hemolítica
Hallazgos de laboratorio
Enfoque diagnóstico

Material protegido por derechos de autor

CAPÍTULO 8 **ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS** 62
Dr. José Domingo Torres Hernández
Dra. María Fabiola Vizcarra Reyes
Anemias hemolíticas inmunes
Anemias hemolíticas no inmunes

CAPÍTULO 9 **ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS POR DEFECTO DE MEMBRANA Y ANORMALIDAD DE LA GLICÓSIS** 74
Dr. José Domingo Torres Hernández
Introducción
Esferocitosis hereditaria (EH)
Eliptocitosis hereditaria
Acantocitosis
Estomacitosis hereditaria
Anormalidades enzimáticas del eritrocito

CAPÍTULO 10 **ANEMIA APLÁSTICA** 83
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi
Etiología
Manifestaciones clínicas
Laboratorio
Anemia de Fanconi
Clínica
Diagnóstico
Tratamiento

CAPÍTULO 11 **ANEMIA FALCIFORME Y TALASEMIAS** 89
Lic. María Cecilia Mondragón Arizmendy
Hemoglobinopatia SC
Beta talasemia hemoglobina S
Alfa talasemia HB S
Rasgo falciforme

CAPÍTULO 12 **ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS (AEC)** 92
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi

CAPÍTULO 13 **SÍNDROME DE LISIS TUMORAL** 94
Dra. Claudia Lucía Sossa Melo
Dra. Inés Jiménez Sanguino
Dra. María del Pilar Obregón Martínez
Prevención del síndrome de lisis tumoral

CAPÍTULO 14 **SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS** 101
Dr. Juan Manuel Herrera Parga
Polocitemia vera (PV)
Metaplasia Mieloide agnogénica (MMA)
Trombocitemia primaria (TP)
Leucemia mieloide crónica
Leucemia mielomonocitica crónica (LMMC)

CAPÍTULO 15 **SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS** 108
Dra. Mónica Duarte Romero

Generalidades
Epidemiología
Diagnóstico
Clasificación FAB
Tratamiento
Tratamiento de soporte

CAPÍTULO 16 **LEUCEMIAS AGUDAS DEL NIÑO Y DEL ADULTO** 118
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi
Leucemia aguda linfoblástica (L.A.L.) del niño
Leucemia aguda linfoblástica del adulto
Leucemia aguda mieloblástica (L.A.L) del adulto

CAPÍTULO 17 **LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)** 135
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi

CAPÍTULO 18 **LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA** 140
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi

CAPÍTULO 19 **LINFOMAS NO HODGKIN** 144
Dr. Amado J. Karduss Urueta
Linfomas de baja agresividad
Linfomas agresivos
Linfomas de alta agresividad
Otros tipos de linfoma
Tratamiento

CAPÍTULO 20 **ENFERMEDAD DE HODGKIN** 156
Dr. Rodolfo Gómez Wolff
Enfermedad de Hodgkin en pacientes VIH positivos

CAPÍTULO 21 **DESÓRDENES NEOPLÁSICOS DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS** 167
Dr. Amado J. Karduss Urueta
Mieloma múltiple
Macroglobulinemia de Waldenström

CAPÍTULO 22 **TRASPLANTE DE SANGRE Y MÉDULA ÓSEA** 175
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi
La célula hematopoyética
Tipos de trasplante hematopoyético
Procedimiento de trasplante hematopoyético
Toma de injerto

CAPÍTULO 23 **INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO** 185
Dra. Margarita María Velásquez Lopera
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi
Dr. Luis Fernando García Moreno
Introducción
Características del injerto hematopoyético
El papel del sistema HLA en el trasplante hematopoyético
Enfermedad injerto contra hospedero
Efecto injerto contra leucemia

Material protegido por derechos de autor

Estudio inmunológico para trasplantes
Perspectivas en inmunología de trasplantes

CAPÍTULO 24 **ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED** 195
Dra. Margarita María velásquez Lopera
Enfermedad de injerto contra huésped aguda
Enfermedad injerto contra huésped crónica
Efecto injerto contra leucemia
Tratamiento

CAPÍTULO 25 **LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T** 201
Dra. Margarita María velásquez Lopera
Micosis fungoides

CAPÍTULO 26 **HEMOSTASIA** 207
Dr. Francisco Falabella Falabella
Aspectos generales
Función y mecanismos de acción vascular y plaquetario
Investigación del paciente con historia de tendencia hemorrágica
Alteraciones adquiridas de la coagulación
Alteraciones herediatrias de la coagulación

CAPÍTULO 27 **TROMBOSIS DEL ADULTO** 245
Lic. María Leonor Alvarez Peláez
Trombosis heredada o primaria
Trombosis adquirida

CAPÍTULO 28 **HIPERCOAGULABILIDAD EN NIÑOS** 251
Dr. Eduardo H. Beltrán Dussán
Dra. Adriana Linares Ballesteros
Dr. Silverio Castaño Boada
Causas de Trombosis

CAPÍTULO 29 **PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE EN NIÑOS** 255
Dr. Eduardo H. Beltrán Dussán
Dra. Adriana Linares Ballesteros
Dr. Silverio Castaño Boada
Púrpura trombocitopénica inmune refractaria

CAPÍTULO 30 **LAS HEMOFILIAS** 258
Lic. Román Zapata Ortiz
Tratamiento de episodios hemorrágicos
Otros temas sobre el manejo
Complicaciones de la hemofilia
Los retos de la hemofilia en Colombia

CAPÍTULO 31 **GRUPOS SANGUÍNEOS Y TERAPIA TRANSFUSIONAL** 271
Dra. Olga Elena Hernández Ortíz
Dra. María Fabiola Vizcarra Reyes
Transfusión de glóbulos rojos
Transfusión de plaquetas
Transfusión de plasmay sus derivados

Crioprecipitado
Derivados del plasma
Transfusión de leucocitos, células **dendríticas y células Stem o progenitoras**

CAPÍTULO 31 **PROBLEMAS HEMATOLÓGICOS EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA** 283
Dra. María Fabiola Vizcarra ***Reyes***
Deficiencia de hierro en embarazo, **ginecología y obstetricia**
Deficiencia de ácido fólico y B12 **en el embarazo**
Trombocitopenia en el embarazo
Problemas hemorrágicos en obstetricia
Síndrome de coagulación intravascular diseminada en ginecología y obstetricia
Terapia antitrombótica en el embarazo de **alto riesgo**

Material protegido por derechos de autor

Biología de la célula hematopoyética

1

Dr. Juan Manuel Herrera ***Parga***

Diariamente se producen **millones de células sanguíneas en el cuerpo. Esta es una empresa de enorme complejidad, pues se requiere la producción de 1 a 5 x 10^9 eritrocitos y de 1 a 5 x 10^9 glóbulos blancos c/hora, durante la vida de un individuo normal. Se ha determinado que las células stem o hematopoyéticas, dan origen a unas células hijas, llamadas células precursoras comprometidas, que van a diferenciarse en forma progresiva para dar origen a las diferentes líneas celulares: la eritroide, la mieloide, la linfoide y la megacariocítica. Las alteraciones en la maduración de las células stem dan origen a severas enfermedades como a la anemia aplástica, citopenias, leucemias y síndromes mieloproliferativos.

MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

La formación de las células de la sangre ocurre como un resultado de una serie de cambios. El compartimiento de las células stem está constituido por unas células multipotenciales que tienen la capacidad de dar origen a todas las líneas celulares de la sangre y además a autorrenovarse, dando células hijas iguales a sí mismas. En este proceso la célula stem da origen a una células comprometidas que son progenitoras, ya no multipotenciales sino unipotenciales, posiblemente a través de la adquisición de receptores para algunos factores de crecimiento y a la pérdida de otros.

La células stem tienen la capacidad de reconstituir tanto la línea mieloide como la linfoide cuando se transplantan a un individuo. La comprensión de la biología de la célula stem es escasa, por la baja frecuencia de esta célula en la médula, la dificultad para distinguirla de otras células inmaduras de la sangre y el no contar con métodos prácticos y cuantitativos para identificarlas.

En vista a esto, los factores que regulan la proliferación y diferenciación de la célula stem son desconocidos. Algunos consideran que la autorrenovación vs la diferenciación, sigue la ley de probabilidades, mientras otros piensan que el volverse célula comprometida es ocasionado por señales enviadas por el microambiente. Si la capacidad de autorrenovación de la célula stem es ilimitada y ésta es verdaderamente inmortal, ellas podrían funcionar durante toda la vida del individuo. Ahora, en el caso que esta capacidad de autorrenovación sea más limitada, sólo una pequeña proporción de stem cells estaría activa en un momento dado y nuevas células stem se requerirían para ir remplazando a aquellas que van muriendo. En esta forma, la hematopoyesis se mantendría por una sucesión de clonas de corta duración. Esto explicaría el por qué la reconstitución hematopoyética de animales irradiados desarrolla cambios clonales con el tiempo. Evidencia reciente sugiere además que células stem derivadas en diferentes estados de desarrollo funcionan en una forma distinta, lo que implica que factores intrínsecos a la misma célula pueden regularla. Además, su sobrevida y diferenciación pueden también estar influenciadas por glicoproteínas, llamadas citoquinas, que estimulan la división y sobrevida de las células. Los factores de crecimiento juegan un rol importante en la sobrevida y proliferación de la célula madre y son, entre otros, el factor de la célula stem, c-kit ligand, el factor de crecimiento de mastocitos, de granulocitos, la interleukina 1 (IL-1), la IL-6, la IL-11, el factor de crecimiento megacariocítico y el FLT3 ligand. Estudios in vitro sugieren que estos facto-

Material protegido por derechos de autor

res actúan a manera de gatillos, para que las células pasen del estado quiescente a la proliferación.

Los procesos a nivel molecular que suceden para llegar a células comprometidas son poco conocidas, aunque es obvio que se requiere el aumento de la expresión de ciertos genes específicos, que son regulados por proteínas de transcripción. Estos son conocidos como GATA 1, GATA 2, PU.1, NF 2 y otros. Aunque se han descrito múltiples factores de transcripción que actúan sobre la proliferación y la diferenciación, aún se desconoce cómo la interacción de los factores de crecimiento y sus receptores y otras interacciones celulares, regulan la producción de las células sanguíneas.

Por otra parte, la hematopoyesis ocurre en un espacio virtual, que es la médula ósea en los adultos o en el hígado fetal y el saco de yolk en el feto. Muchas de estas células que componen el microambiente hematopoyético, no son derivadas de las células stem hematopoyéticas. Este microambiente es más que el simple soporte de las células durante la proliferación y la diferenciación y contiene células estromales de origen mesenquimal como las endoteliales, los adipocitos, los osteoblastos y las células de origen no mesenquimal, dentro de las cuales se encuentran los macrófagos. Estas células estromales producen un depósito de matriz extracelular compleja, que producen y concentran los citoquinas hematopoyéticas, que inducen o inhiben la proliferación o la inhibición de la diferenciación celular.

DIFERENCIACIÓN CELULAR

Las células presentes en la médula ósea (MO) de un adulto son, en su gran mayoría, mieloides o eriotroides, en un rango de 3 a 1. La celularidad de la MO es difícil de determinar por un aspirado, siendo más confiable la biopsia. Por medio de tinciones de Wright o Giemsa, es fácil determinar con el microscopio de luz, la maduración de las células eritroides y mieloides, al igual que megacariocítica. Al mismo tiempo, los trastornos de la maduración tales como los síndromes mielodisplásicos.

LAS CITOQUINAS

Casi todas las citoquinas conocidas son producidas en el microambiente de la MO. Al parecer la combinación de diferentes factores de crecimiento en pequeñas concentraciones, pueden inducir la proliferación y la diferenciación celular. Al parecer tanto las células stem como los progenitores comprometidos tienen una proliferación mediada por el contacto a la matriz extracelular, mediadas por la adhesión a las células vecinas hematopoyéticas y no hematopoyéticas. Ante ciertos estímulos, la producción de citoquinas se aumenta, ocasionándose un aumento de la proliferación y diferenciación celular. Una vez se aumenta el número de células maduras, esta producción disminuye o cesa completamente (mecanismo de feedback).

EGRESO DE LA MÉDULA ÓSEA

En condiciones fisiológicas normales, las células maduras salen de la MO a la sangre periférica (SP) y la mayoría de las células stem y las células progenitoras comprometidas permanecen en el microambiente de la MO. Un número bajo de células stem (CD 34 +) se desplazan normalmente al la SP, hecho que es aprovechado para los transplantes de células progenitoras de sangre periférica. Estas células CD 34 + de la SP, parecen tener características distintas a las de la MO, pero se desconoce el rol que puedan jugar estas diferencias. También se desconoce por qué en los transplantes, al pasar estas células por vía venosa, migran a la MO, pues estos progenitores carecen de moléculas de adhesión.

CONCLUSIÓN

La formación de las células sanguíneas representa una interacción compleja entre las células stem, las células del microambiente medular y las proteínas regulatorias de crecimiento. Estas interacciones dan origen a un número enorme de células que viajan por todo el organismo con diferentes funciones.

Durante la vida fetal la eritropoyesis es extramedular, pero después del nacimiento, toda migra a la MO. Las razones de esta migración son desconocidas. Durante la vida adulta la mayoría de los progenitores inmaduros se encuentran en la MO pero existen células progenitoras en la SP. El número de éstas células en la SP puede ser aumentado a través de algunas maniobras

Material protegido por derechos de autor

(v.g. quimioterapia) lo que es llamado la movilización, mecanismo que se utiliza en los transplantes.

Las interacciones que se suceden en la MO para que se desarrolle ordenandamente la hematopoyesis son complejas, pero es claro que la mayoría de las células presentes como fibroblastos, osteoclastos y células endotelilaes, juegan un rol importante en el crecimiento y diferenciación de los precursores, al ser productores de citoquinas. Tanto las citoquinas como las moléculas de adhesión intervienen en la diferenciación y proliferación a células comprometidas .

LECTURAS RECOMENDADAS

Ole P y cols. Growth Factors and Hematopoietic Stem Cells in Hematology/Oncology. Clinics of North America 11:6, 1997; 1173-1184.

Shivdasani R. Stem Cell Transcription Factors en Hematology/Oncology Clinics of North America 11:6, 1997 : 1173-1184

Verfaillie C. Anatomy and Phisiology of Hematopoiesis. En: Hematology Basic Principles and Practicve 3° ed 2000:139-154.

Williams D. Stem Cell Model Hematopoiesis. En: Hematology Basic Principles and Practice 3° ed. 2000:126-138

Material protegido por derechos de autor

Semiología de la sangre

2

Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi

La sangre siempre ha impresionado al hombre y ha sido considerada como la esencia de la vida. El corazón, escribía Harvey, "es el mero órgano para su circulación y tal parece que la sangre es la fuente de la vida y el asiento del alma". Hasta hace poco cada uno de los componentes del sistema hematopoyético se estudiaba por separado y su integración se ha facilitado por el conocimiento de la comunicación entre órganos y tejidos que establece la sangre misma (figura 20-1). Las características de este sistema se pueden resumir en los siguientes términos:

- Se encuentra diseminado por toda la economía.
- Se deriva de una célula totipotencial residente en la médula ósea.
- Todos sus componentes tienen una alta rata de replicación.
- Estrecha cooperación entre ellos a pesar de sus funciones independientes.
- Cada componente tiene reservas.
- Las defensas actúan de manera específica e inespecífica.
- Su excesiva función puede causar daño tisular.
- El sistema está regulado por activadores, inhibidores y mecanismos de control.

El quehacer médico debe oscilar armónicamente entre la clínica y el laboratorio reafirmando constantemente la relación inseparable entre los datos clínicos del paciente y los elementos biológicos aportados por las pruebas diagnósticas. Esta ecuación de primer grado ha perdido vigencia en esta era de avances tecnológicos insospechados, llevando no sólo a una pobre comunicación entre médico y paciente sino también a una mala utilización e interpretación de los datos del laboratorio. En estos tiempos de cambios acelerados el objetivo de la práctica médica gira en torno al costo efectividad para el mayor número de personas, lo cual nos implica una formación académica basada en problemas orientados a la investigación clínica para una mejor utilización y evaluación de los recursos que se posean.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Los desórdenes del sistema hematopoyético tienen un espectro mucho más amplio que las enfermedades de cualquier otro sistema. En primer lugar, hay pocos síntomas y signos que le puedan sugerir una enfermedad hematológica al paciente o al médico general. El sangrado abundante inexplicado, la anemia severa o linfadenopatía y la hepatoesplenomegalia son, tal vez, los únicos datos clínicos que alertan de entrada al paciente o al médico a una enfermedad hematológica. En segundo lugar, como el sistema hematopoyético está diseminado por toda la economía, la enfermedad puede presentarse en cualquier otro sistema. Ejemplos tales como la falla renal en las discracias plasmáticas, la enfermedad ácido péptica en la leucemia mieloide crónica, el derrame pleural en los linfomas, son frecuentes en la práctica diaria. En tercer lugar, finalmente la enfermedad hematológica se puede presentar como una falla hematopoyética, con anemia (traducida en hipoxia tisular), sangrado (hematemesis, melenas, hemoptisis, hematuria, ACV, hemartrosis, etc.) e infección (neumonía, sinusitis, pielonefritis, etc.), lo cual puede desviar la atención hacia el órgano inicialmente comprometido o a otra especialidad médica.

Material protegido por derechos de autor

Entonces no es de **extrañar que ni el paciente** ni el médico general piensen **inicialmente en enfermedad** hematológica o en la necesidad de ver a un hematólogo. La naturaleza de la enfermedad hematológica es tal que **hace necesario que el clínico** siempre esté pendiente **de las *dos caras de la moneda*** en medicina. Pensar siempre que detrás de una enfermedad subyacente puede estar una enfermedad hematológica agazapada. **Esto no significa** que a todos los pacientes se **les deba efectuar una** investigación hematológica **extensa, ni mucho** menos; sólo se insinúa **en el descarte sistemático** (recolección de datos, examen físico **y/o biometría** hemática) de esta posibilidad.

La investigación **de estas posibilidades no** siempre es fácil. Cuando **los problemas se presentan** diseminados en el tiempo como en **las infecciones** o sangrado recurrentes o lugar como en diferentes órganos, el umbral para considerar una enfermedad hematológica es más bajo. **En contraste está el** anciano con neumonía como manifestación de mieloma múltiple. Como la **neumonía es frecuente en la** ancianidad, la posibilidad **de mieloma es mínima.** Pero, si el mismo paciente tiene dolor lumbar, **osteoporosis** o aplastamientos vertebrales, la posibilidad de mielomatosis salta como primera alternativa.

La presentación típica de las enfermedades es relativamente fácil de **reconocer. El médico astuto** es aquel que huele el **tocino y formula preguntas** clínicas y de laboratorio **que son simples y costo** efectivas.

En términos **simplísticos, los padecimientos** hematológicos se pueden **dividir en tres categorías:**

1. Deficiencias cuantitativas.
2. Excesos cuantitativos.
3. Defectos cualitativos.

Estudiemos separadamente su semiología tratando de globalizar sus manifestaciones clínicas y si es el caso particularizaremos utilizando imágenes hematológicas.

DEFICIENCIAS CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS

Insuficiencia de la médula hematopoyética

Pancitopenia

Se da el nombre de **pancitopenia** a la presencia concomitante de anemia (hemoglobina menor de 12 g%), granulocitopenia (neutrófilos menores de 1500 x mm^3) y trombocitopenia (plaquetas menores de 150.000 x mm^3). Denota un estado de insuficiencia del aparato hematopoyético, cuya traducción clínica depende, por un lado, de la severidad del proceso (intensidad del daño medular), y por el otro, del grado de compromiso de los diferentes órganos afectados por la hipoxia tisular, lo cual depende de la integridad del sistema cardiovascular, de las infecciones como la neumonía, sepsis o del sangrado que se presenta en la púrpura, la hematemesis, las melenas y las hemorragias pulmonares o del SNC.

Cuando la falla medular es primaria, por agotamiento o daño de la stem cell, aparte de los síntomas y signos relacionados con la falla medular **no se detectan alteraciones importantes en el examen físico del paciente** (Tabla 2-1).

Entre las causas más frecuentes de pancitopenia podemos mencionar la anemia aplástica originada en el daño de la stem cell por tóxicos o mecanismos inmunológicos, los síndromes mielodisplásicos, al daño clonal de la stem cell, por la

A. Anemia: palidez de conjuntivas, cara y palmas, astenia, adinamia, cefalea pulsátil, ruidos en los oídos, diferentes grados de insuficiencia cardíaca, angor pectoris, taquicardia en reposo, soplos, dolor abdominal, cifras diastólicas de la presión arterial divergentes.

B. Granulocitopenia: fiebre con escalofrío, hipotermia e inestabilidad hemodinámica relacionados con un estado séptico a veces no focalizado que obliga a practicar cultivos de sangre y secreciones y a estudios imagenológicos seriados.

C. Trombocitopenia: generalmente la diátesis hemorrágica, manifestada por púrpura o sangrado, hace invariablemente su aparición cuando las plaquetas llegan a un número menor de 20.000 x mm^3).

D. Ausencia de linfadenopatías y/o hepatoesplenomegalia.

Tabla 2-1. Síntomas y signos relacionados con la insufiencia medular primaria.

Material protegido por derechos de autor

deficiencia de folatos y de vitamina B12 y por las infecciones, como en la tuberculosis.

Cuando el médico se enfrenta al paciente con pancitopenia o falla medular, debe buscar algunos hechos que le permitan establecer una hipótesis diagnóstica inicial, tanto al examen físico, como la presencia de adenomegalias como las que se observan en la leucemia linfoide, los linfomas, la mononucleosis o las visceromegalias detectables en las leucemias y los linfomas, las masas apreciables en los linfomas y en los tumores no hematológicos, o la infiltración ósea que se puede detectar despertando dolor con la digitopercusión del esternón en las leucemias, el mieloma múltiple y las anemias megaloblásticas y la ictericia que se puede encontrar en los linfomas y las anemias megaloblásticas, como en los resultados del laboratorio como la presencia de blastos circulantes como en las leucemias, anormalidades en la serie roja tales como macrocitosis como en las anemias megaloblásticas o las mielodisplasias, los dacriocitos y los eritroblastos que se sugieren por infiltración medular primaria o por metástasis. Otros datos de laboratorio pueden contribuir a esclarecer la etiología como una deshidrogenasa láctica elevada en los linfomas, las leucemias, la anemia megaloblástica, un nivel elevado de ácido úrico común en los linfomas, el mieloma múltiple, las leucemias, o el hallazgo de hipercalcemia en la gammopatía monoclonal detectable en la electroforesis de proteínas como en el caso del mieloma múltiple. En el mieloma es raro encontrar pancitopenia.

Anemia

La anemia, definida como la disminución del nivel de hemoglobina por debajo de 12 g% en la sangre periférica es el problema hematológico, como citopenia aislada, más común en la práctica médica. Puede presentarse con los síntomas y signos clásicos mencionados en la tabla 2-1 y su severidad estará en función de un determinado nivel de hemoglobina, así:

Hb>10 g%: los síntomas aparecen con el ejercicio o con la fiebre por aumento en la demanda de oxígeno o por oxigenación inadecuada como en la enfermedad pulmonar.

Hb entre 8 y 10 g%: en ancianos pueden encontrarse palpitaciones en reposo por aumento del gasto cardíaco. La anemia de las enfermedades se encuentra en este rango.

Hb < 8 g%: los síntomas dependerán de la reserva cardiovascular individual. Buscar sangrado activo, neoplasias, hemólisis, falla medular o enfermedad crónica complicada con deficiencia de hematínicos.

La anemia en sí no es una enfermedad específica, es un signo biológico que debe inducir al clínico a buscar su causalidad. En este orden de ideas, la historia clínica y el examen físico son las herramientas más importantes para la pesquisa diagnóstica.

Tener presente que la *anemia ferropriva,* debido a una deficiencia de hierro, denominada anemia microcítica hipocrómica, es la principal causa de anemia en el mundo en todas las edades. La causa de la ferropenia es la deficiencia de hierro la cual es indispensable para la síntesis de hemoglobina, la cual se origina en múltiples factores pero en la niñez es principalmente nutricional debido a una pobre ingesta de carnes rojas y a parasitismo, y en el adulto se origina principalmente por el sangrado crónico como el que se observa en procesos benignos o malignos ginecológicos o gastrointestinales.

Al examen físico es usual encontrar en todos los estadios de la ferropenia datos de deficiencia de hierro en los tejidos como un reflejo del agotamiento de las reservas, como son: pelo seco y fácilmente desprendible, escleras azules, lengua dolorosa y despulida en los bordes por pérdida de las papilas gustativas que favorecen la pica o sea la ingesta compulsiva de sustancias raras como tierra, hielo, etc, estomatitis angular, uñas débiles, hiperreflexia y disminución de la capacidad de trabajo por cansancio muscular y prurito generalizado. Cada día se menciona menos la presencia de disfagia como síntoma de anemia ferropriva. Un 10% de los pacientes pueden tener esplenomegalia. Se ha descrito en niños alteraciones en la conducta que disminuye significativamente su capacidad de aprendizaje. El diagnóstico diferencial debe incluir la búsqueda de enfermedades inflamatorias crónicas como las colagenopatías, las endocrinopatías, las hepatopatías, la falla renal y las infecciones y la talasemia que es un desorden genético que disminuye la síntesis de las cadenas alfa y beta de la globina. En ambos casos hay exceso de hierro por acumulación en el sistema retículo endotelial, produciendo un falso estado ferropénico periférico. La hemoglobina en los casos de enfermedad crónica estará entre 8 g% y 10 g%, en cambio el promedio del volumen corpuscular (PVC) raramente caerá por debajo de 70 μm^3 y la velocidad de sedimentación globular se encontrará por encima de 50 mm/h.

Material protegido por derechos de autor

En el estudio del paciente adulto con anemia se debe incluir la búsqueda de deficiencia de folatos los cuales son requeridos para la síntesis de ADN y por lo tanto para la maduración normal de las células rojas, muchas veces acompañante de la deficiencia de hierro, y que constituye el famoso cuadro de anemia dimórfica de los trópicos. Su deficiencia es definitivamente nutricional por disminución en la ingesta de productos como el hígado, las verduras verdes y las levaduras. Se caracteriza clínicamente por anemia macrocítica, ictericia, originada en hemólisis intramedular, lengua lisa con queilitis y en el laboratorio, además de las alteraciones mencionadas antes, aumento de la bilirrubina indirecta que produce en la piel un color verde limón y aumento de la deshidrogenasa láctica por hemólisis.

La deficiencia de folatos se debe distinguir de la anemia perniciosa que es un padecimiento autoinmune que impide la absorción de la vitamina B12 en el íleon terminal en los pacientes mayores de 40 años. Ambas deficiencias comparten los datos clínicos y de laboratorio enunciados pero se diferencian en las manifestaciones neurológicas que sí son frecuentes en la anemia perniciosa. Estas manifestaciones son conocidas como degeneración subaguda combinada de la médula espinal por afectar los tractos anteriores que se manifiesta por piramidalismo o por un síndrome de neurona motora superior por comprometer los cordones posteriores de la médula espinal, manifestado por alteraciones en la propiocepción y la vibración neurólogicas que son posibles detectar precozmente con el diapasón de 256 ciclos por segundo, antes de la instalación irreversible del daño neurológico. La ausencia de los síntomas y signos característicos de las anemias más comunes en la práctica diaria deben alertar al médico sobre la posibilidad de uno de los síndromes mielodisplásicos como la anemia refractaria, la anemia sideroblástica, etc.

Ahora consideraré las manifestaciones clínicas de los procesos hemolíticos, esto es, el acortamiento de la vida media de los glóbulos rojos caracterizado por anemia con reticulocitosis y deshidrogenasa láctica elevada. Se debe pensar en anemia hemolítica cuando además del cuadro clínico de anemia se encuentra ictericia originada en el aumento del catabolismo del eritrocito, el cual produce exceso de bilirrubina indirecta y el dolor óseo que se relaciona con la hiperplasia de la médula ósea eritroide en respuesta a la destrucción exagerada de los eritrocitos. Cuando dicha destrucción es intravascular el cuadro clínico es catastrófico y rápidamente fatal por falla multisistémica lo que se observa con transfusiones de sangre incompatible, con la hemoglobinuria paroxística nocturna, con la sepsis por clostridium, las quemaduras extensas; cuando es extravascular, su curso es más subagudo, a menudo recurrente y se acompaña clásicamente de esplenomegalia y el paciente puede referir historia de litiasis previa hasta en un 5% de los casos. Ejemplos de este tipo de hemólisis son las anemias hemolíticas congénitas, como la anemia falciforme, la esferocitosis hereditaria, o las adquiridas como las autoinmunes con prueba de Coombs directa positiva y relacionadas con colagenopatías, neoplasias linfoides, infecciones o drogas.

Los pacientes por encima de la sexta década de la vida con anemia usualmente menor de 8 g% de Hb, con velocidad de sedimentación acelerada, generalmente por encima de 100 mm/h y con dolores óseos y/o fracturas patológicas, infecciones frecuentes principalmente respiratorias, con falla renal por hiperuricemia, hipercalcemia e hipergamamglobulinemia, son muy sospechosos de padecer mielomatosis u otra discrasia de células plasmáticas.

Falla hemostática

El paciente normalmente mantiene un balance entre los factores que impiden el sangrado, la coagulación, y aquellos que promueven la trombosis, la fibrinolisis. Los vasos sanguíneos, las plaquetas y los factores de coagulación y fibrinolisis interaccionan activamente para mantener fluida la circulación de la sangre.

Los vasos sanguíneos

Ciertas anormalidades del lecho vascular pueden producir púrpura en ausencia de trombocitopenia (ver a continuación). Característicamente este tipo de púrpura es palpable y se localiza en extremidades; puede ser producida por complejos inmunes que inducen vasculitis como en la púrpura de Henoch-Shoenlein, por infecciones bacterianas como en la endocarditis, o virales o asociada a drogas.

La púrpura senil vista en ancianos no es palpable ni se asocia a trombocitopenia y se debe a un adelgazamiento de la piel y a la pérdida del soporte de colágeno de los capilares dérmicos.

El escorbuto producido por deficiencia de la

Material protegido por derechos de autor

vitamina C se manifiesta por púrpura perifolicular, sangrado fácil por las encías y en ocaciones hemorragias severas después de traumas o cirugías. Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica, la respuesta espectacular al tratamiento con vitamina C y la dosificación de los niveles séricos de dicha vitamina.

Por otro lado, la deficiencia de ácido fólico, vitaminas B12 y B6 producen hiperhomocisteinemia que altera el endotelio de los vasos y favorece la aparición de fenómenos trombóticos.

Trombocitopenia

Se denomina trombocitopenia a los recuentos plaquetarios en la sangre circulante menores de 150.000 por mm^3. Las plaquetas tienen como función principal detener el sangrado reparando rápidamente el endotelio lesionado. Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de la trombocitopenia variarán en relación directa al número y función de las plaquetas. Su magnificación se hace más evidente cuando el recuento es menor de 50.000 por mm^3 con la presencia de *petequias* (hemorragias cutáneas puntiformes menores de un milímetro) en los sitios sometidos a presión y *equimosis* (hemorragias cutáneas mayores o hematomas) con traumas menores. Cuando las cifras plaquetarias son menores de 20.000 por mm^3 se habla de trombocitopenia severa y el sangrado activo macroscópico se manifiesta además de lo anterior con gingivorragias (sangrado por las encías), epistaxis (sangrado nasal), sangrado gastrointestinal, hematuria (orina con sangre), hipermenorrea y en no pocas ocaciones, sangrado fatal en órganos vitales como el sistema nervioso central o los pulmones. En ocasiones, y cuando la anemia es muy severa como en los casos hemoglobina menor de 5 g%, se pueden encontrar hemorragias en el fondo de ojo a pesar de un número normal de plaquetas. Se debe a alteraciones reológicas provocadas por una disminución crítica de la masa eritrocitaria que disminuye el contacto reparador de las plaquetas en los sitios de gran tensión endotelial.

Aunque la trombocitopenia puede ser producida por una variada gama de padecimientos, para fines prácticos estos se pueden clasificar en tres categorías: 1) Disminución en la producción de plaquetas como en la anemia aplástica, las leucemias agudas, los estados posquimioterapia, las infecciones, la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12. 2) Destrucción acelerada de plaquetas mediada o no por mecanismos inmunológicos como en la púrpura trombocitopénica autoinmune, en la coagulación intravascular diseminada o en las microangiopatías. 3) Distribución anormal de las plaquetas por secuestro, en los pacientes con esplenomegalia por hipertensión portal, esplenomegalia tropical, linfomas o enfermedad de Gaucher (lipidosis). Los criterios diagnósticos para establecer la causa de la trombocitopenia, además de los datos clínicos, incluyen el estudio citológico de la médula ósea obtenida por aspiración como una herramienta para el estudio diferencial de la misma.

Las hemofilias

Cuando se produce daño endotelial concomitantemente con la reparación inmediata mediada por las plaquetas (el factor von Willebrand es una glicoproteína que estabiliza al FVIII y facilita la adhesión de las plaquetas al vaso herido), como se mencionó arriba, ocurre la formación de una matriz que estabiliza el coágulo plaquetario permitiendo la recuperación del vaso lesionado, a través de una cadena de eventos proteolíticos que activan a los factores de la coagulación y terminan con la formación de un coágulo de fibrina.

Las deficiencias heriditarias más frecuentes de estas proteínas séricas involucran a los factores de coagulación VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B) y von Willebrand (vW).

Las dos primeras están ligadas al sexo, es decir, solamente las padecen los hombres y tienen una frecuencia de 1/10.000 y 1/30.000 a 50.000 nacimientos vivos respectivamente. La enfermedad de vW es la más común (1/800 a 1/1.000 individuos) de estas tres hemofilias y afecta tanto a hombres como a mujeres (herencia autosómica). En el siguiente cuadro se muestra la correlación entre la severidad de las hemofilias A y B y las manifestaciones clínicas (Tabla 2-2)

Se insiste en que el síntoma más característico de la hemofilia es el sangrado articular y afecta principalmente las rodillas, los tobillos y los codos y frecuentemente estas manifestaciones son confundidas con artritis infecciosas por las similitudes clínicas entre ellas. Entre nosotros, la edad de diagnóstico a veces es tardía porque en ocasiones no hay antecedentes en la familia (hasta el 20% de los casos) o el médico consultado atribuye el hematoma articular o muscular a un trauma mayor. En casos de duda la medida del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) ayuda a resolver dudas que pueden incidir en el futuro

Material protegido por derechos de autor

Hemofilia severa	Hemofilia moderada	Hemofilia leve
< 1% del factor	1% a 5% del factor	> 5% del factor
Hemorragia espontánea	Sangrado por lesiones leves	Sangrado con lesiones severas (cirugías)
Sangran 1 o 2 veces por semana	Sangran 1 vez al mes	Pueden no tener problemas hemorrágicos
Hemartrosis (sangrado en varias articulaciones)	Puede haber compromiso de una articulación.	Raro el compromiso articulat.

Tabla 2-2.

articular (artropatía hemofílica) y por lo tanto funcional del niño y más tarde del adulto, **figuras 2-1 y 2-2.**

Por otro lado, los pacientes con enfermedad de von Willebrand presentan hemorragias por mucosas como si se tratase **de una** anomalía **plaquetaria y** muy rara vez experimentan **hemartrosis o** hematomas musculares **como es lo usual en las** hemofilias A y B. **Hay tres tipos clínicos de esta** coagulopatía, el tipo **I con niveles reducidos de** factor vW estructuralmente normal, es poco **sintomático** y muy común. **En el tipo II, el factor vW es** de mala calidad y **en el III prácticamente no hay** factor. En estas dos últimas **situaciones las manifestaciones** clínicas **pueden ser severas.**

Existen deficiencias **congénitas y adquiridas** de los otros factores de **la coagulación que afortunadamente** son más raras pero **no menos catastróficas** y que también **ameritan un diagnóstico y** tratamiento rápidos, ya sea porque producen hemorragias como son la deficiencia **de los factores XI,** X, V, VII, II y fibrinógeno, **o porque producen** trombosis por deficiencia de los factores XII, **proteínas** S y C, factor VII **de Leiden y antitrombina III**

EXCESOS **CUANTITATIVOS**

Organomegalias

El crecimiento de los órganos **hematopoyéticos se** puede presentar tanto en enfermedades hematológicas primarias como en los linfomas, la leucemia aguda linfoide o en las **reactivas como en la mononucleosis,** en la **sífilis y puede llamar la atención** porque:

1. El paciente nota la **tumefacción o un dolor localizado.**
2. En un examen de rutina se pueden detectar por casualidad adenopatías o esplenomegalia.
3. Se puede consultar al médico por fenómenos del tipo obstructivo venoso como en el síndrome de vena cava superior y bronquial detectado por pectoriloquia áfona en la esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin, por transtornos gastrointestinales como llenura fácil por esplenomegalia en la leucemia mieloide crónica, por síntomas del sistema urinario como en la nefropatía obstructiva por linfoma y por linfedema unilateral de miembros inferiores.
4. Masas extralinfáticas que comprometen la médula espinal (en orden de evolución: dolor dorsal o lumbar, pérdida de la fuerza segmentaria, compromiso de esfínteres y plejias), proptosis (linfoma ocular), lesiones de piel como en los linfomas cutáneos de células T.
5. Hallazgo incidental en una radiografía de tórax como en la enfermedad de Hodgkin o durante una serie gastro-intestinal en la investigación de un síndrome de malabsorción, en una tomografía o ecografía utilizada en la investigación de un síndrome febril prolongado.
6. La organomegalia se puede encontrar al examen dirigido de un paciente con síntomas B de la clasificación de los linfomas con fiebre no explicada por infección, sudoración profusa nocturna y pérdida de más de 10% del peso corporal en los últimos 6 meses y no explicable por dieta de reducción o por datos sospechosos de laboratorio, como elevación de la velocidad de sedimentación globular, o de la deshidrogenasa láctica o de la beta 2 microglobulina.

Adenomegalias

Los ganglios linfáticos fueron descubiertos por el zoólogo sueco Olof Rudbeck (1630-1702). La bús-

Material protegido por derechos de autor

queda de adenopatías es una de las partes más importantes del examen físico, especialmente en los pacientes con síndromes febriles, pérdida inexplicable de peso y en aquellos con una neoplasia conocida. En oncología hasta el 21% de los pacientes tienen adenopatías medibles. En la práctica diaria se pueden palpar algunas adenopatías cervicales, axilares e inguinales hasta en la mitad de los pacientes evaluados por otras razones. En definitiva es importante decidir si la presencia de una adenopatía es importante o no para reducir la ansiedad del paciente y los costos médicos. En una serie de 186 pacientes con linfadenopatías, en el 60% de los casos la etiología no fue específica y en el 40% restante, las causas fueron **toxoplasmosis, mononucleosis o tuberculosis.**

Ayuda en el diagnóstico:

El sexo: en general no existen mayores diferencias con respecto a la frecuencia y causa de linfadenopatías entre los sexos, pero las enfermedades linfoproliferativas son más frecuentes en hombres; las adenopatías generalizadas en mujeres jóvenes son más sugestivas de lupus sistémico, mientras que las adenopatías axilares en mujeres mayores pueden ser por cáncer mamario metastásico.

La edad: las adenopatías no específicas y las infecciosas de toda etiología son más frecuentes en personas menores de 40 años. Los mayores de 40 años con linfadenopatías tienen un riesgo relativo de 20 o más de tener una neoplasia o una enfermedad granulomatosa (tuberculosis, histoplasmosis).

La distribución: si la adenopatía está localizada y es de reciente aparición y además es dolorosa, se debe investigar la posibilidad de infección de las áreas de drenaje, las adenopatias cervicales posteriores dolorosas con frecuencia pueden ser debidas a dermatitis seborréica infectada. Si la adenopatía es crónica, fluctuante en su crecimiento y está localizada en el cuello, no olvidar la posibilidad de enfermedad de Hodgkin: una adenopatía en el cuello derecho se asocia con adenopatía mediastinal en el 50% (vía el sistema ácigos); en las mujeres debe hacerse diagnóstico diferencial entre este tipo de enfermedad de Hodgkin con la sarcoidosis; una adenopatía en el cuello izquierdo se asocia con esplenomegalia (vía ducto torácico) en el 60% de los casos. Esta última es la presentación más frecuente en nuestro medio. El linfoma no Hodgkin no tiene, por otro lado, un patrón definido de presentación y es frecuente la forma diseminada y de rápida evolución (entre 3 y 6 meses); las formas localizadas son generalmente de alto grado de malignidad. Las adenopatías epitrocleares, en ausencia de dermatitis u otras infecciones del miembro superior se asocian a sarcoidosis, sífilis, tularemia y linfomas de bajo grado de malignidad. Las adenopatías sentinelas ipsilaterales supraclaviculares y axilares son frecuentes en el cáncer de mama. El ganglio de Virchow supraclavicular izquierdo es clásico en las neoplasias abdominales (desde cáncer gástrico que es el más frecuente hasta el de testículo). Lo mismo es la adenopatía de la hermana José (periumbilical) en las neoplasias abdominales o pélvicas y que se palpan fácilmente a través del ombligo.

El dolor: como ya se mencionó arriba, las adenopatías dolorosas son debidas a causas infecciosas como la adenopatía inguinal dolorosa por linfogranuloma venéreo, las adenopatías submandibulares dolorosas por dentadura en mal estado; el mismo principio se aplica a la esplenomegalia a no ser que haya un hematoma como en la hemofilia o un infarto esplénico como en el síndrome mieloproliferativo.

El tamaño y la consistencia: un ganglio linfático es significante si su tamaño es mayor de dos centímetro cuadrados pero como regla general cuanto más grande y más dura sea una adenopatía, más probable es que se trate de una neoplasia. Pacientes con adenopatías menores de un centímetro se deben observar después de haber descartado toxoplasmosis y/o mononucleosis y ausencia de una enfermedad sistémica subyacente. Cuando las adenopatías están fijas es más probable que exista una neoplasia metastásica. Las adenopatías en el segmento hipotiroideo en casos de cáncer de tiroides. La consistencia dura como una papa es más de linfoma y la cauchosa, como borrador, es más de enfermedad de Hodgkin. En los pacientes con cáncer la medida periódica de las adenopatías es importante para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

La historia clínica: es importante anotar el tiempo de evolución, generalmente más corto en los linfomas de alto grado de malignidad como en el linfoma Burkitt que puede tener un tiempo de dobla-

Material protegido por derechos de autor

je hasta de 5 días; por el contrario la leucemia linfoide crónica, muy frecuente en la vejez, la enfermedad de Hodgkin, en niños y adultos en la tercera década de la vida y el mieloma múltiple, tienen un tiempo de doblaje largo y hasta de años. Indagar por los síntomas B arriba mencionados y los posibles contactos infecciosos en la sífilis, el VIH, la toxoplasmosis, la mononucleosis, sobre los viajes recientes y la ingesta de drogas. En los casos de etiología infecciosa, la evolución, por lo general, es menor de un mes.

Hábitos sexuales: los homosexuales y las personas heterosexuales promiscuas tienen riesgo de contraer el VIH y de padecer linfogranuloma venéreo, herpes simple, chancroide y hepatitis B.

Lesiones en la piel (erupciones): pueden ser secundarias a mononucleosis, infección por VIH, rubéola o sífilis.

La falla hematopoyética: la presencia de anemia puede indicar o bien hemólisis asociada con linfoma, colagenopatía o infección por VIH, o puede deberse a enfermedad crónica como es lo característico en la enfermedad de Hodgkin. Una coagulopatía puede presentarse en infecciones como la brucelosis o en las colagenopatías por anticoagulante lúpico, por hemofilia A adquirida. La deficiencia inmune (hipogammaglobulinemia) característicamente se encuentra en la leucemia linfoide aguda y en el mieloma múltiple.

Para el análisis clínico del paciente con adenopatías se debe tener en cuenta los siguientes principios:

1. Si la adenopatía es clínicamente significativa, ésta debe ser razonablemente explicada.
2. Integración de la adenopatía con los otros datos clínicos obtenidos.
3. Debe diferenciarse entre la adenopatía localizada y la generalizada que es aquella que compromete dos o más territorios anatómicos, porque pueden obedecer a entidades distintas.
4. El diagnóstico definitivo del paciente con adenomegalias debe ser sustentado, entonces, por los datos de la historia clínica, el examen físico, los datos de laboratorio (hemograma, deshidrogenasa láctica, ácido úrico, pruebas de funcionamiento hepático, calcemia, serologías específicas), el resultado de los estudios imagenológicos y la biopsia apropiada de la adenomegalia , de la médula ósea o de otros órganos (mediastino, hígado, bazo, piel) (Tabla 2-3).

Para alcanzar las metas propuestas en esta sección se debe efectuar un enfoque sistemático del paciente elaborando siempre una excelente historia clínica, un examen físico cuidadoso, una serie de estudios bien dirigidos (serologías, tuberculina) tanto biológicos como imagenológicos y finalmente, si es del caso, una biopsia de ganglio linfático representativo.

Esplenomegalia

El bazo no se palpa normalmente al examen físico pues su peso aproximado es de 150 g y generalmente debe doblar su tamaño para ser detectado. Así como las adenopatias, la esplenemogalia también requiere de una explicación aunque su presencia sea un signo clínico asociado y de ayuda diagnóstica más que terapéutica. El diagnóstico diferencial de masas en el hipocondrio izquierdo que se movilicen con los movimientos respiratorios debe incluir (las masas de estómago, colon, riñón o páncreas), y los fecalomas, que constituyen una seudoesplenomegalia; en caso de duda volver a evaluar después de aplicación de un enema.

La sensibilidad para la palpación del bazo aumenta con su tamaño llegando al 50% para los moderadamente crecidos (600 a 750 g), 80% para los que alcanzan un peso entre 900 a 1.600 g y casi de un 100% para los mayores de 2.500 g.

Por otro lado, la percusión del bazo en inspiración profunda (matidez) y espiración (timpanismo) tiene una sensibilidad del 82% y un 17% de falsos positivos. Así, cuando se combinan los dos métodos y hay concordancia positiva la especificidad es del 46% y la sensibilidad del 97%. Se ha reportado bazo palpable en el 3% de los pacientes ambulatorios, en el 3% de colegiales sanos, en el 10.4% de los pacientes hospitalizados que tuvieron una gammagrafía hepatoesplénica y en el 12% de las mujeres en el posparto inmediato por relajación extrema de la musculatura abdominal.

Para consideraciones prácticas, el tamaño de la esplenomegalia medida desde el margen costal puede ser dividido en:

1. "Bazo palpable" de 1 a 2 cm (puede requerir estudio imagenológico para confirmación).
2. Esplenomegalia moderada de 3 a 10 cm.
3. Esplenomegalia gigante si tiene más de 10 cm.

Material protegido por derechos de autor

Característica	No Hodgkin % Nodular	Difuso	Hodgkin %
1. Edad media (años)	50	50	Bimodal
2. Síntomas B	17	24	40
3. Enfermedad clínica			
a. mediastinal	18	24	50
b. pleural	7	2	5
c. anillo Waldeyer	2	11	1
d. gastrointestinal	7	22	1
e. extralinfático	6	16	10
4. Extensión patológica			
a. médula ósea	40	30	5
b. hígado	40	30	5
c. bazo	50	20	35
d. mesenterio	50	30	1
e. ganglios paraórticos	90+	60	40

Tabla 2-3. *Características clínicas diferenciales de los pacientes con linfoma.*

A continuación se dará una lista de diagnósticos diferenciales basados en la asociación de esplenomegalia con otros signos clínicos:

A. Esplemomegalia con ictericia intensa (bilirrubina total > 10 mg/dL):
   1. Hepatopatía con hipertensión portal.

B. Esplenomegalia con una ictericia menos intensa:
   1. Hepatopatía con hipertensión portal.
   2. La anemia hemolítica, clásicamente aumenta la bilirrubina indirecta pero < 6 mg/dL.

C. Esplenomegalia y palidez:
   1. Leucemia.
   2. Linfomas.
   3. Hiperesplenismo de cualquier causa.

D. Esplenomegalia y adenopatías:
   1. Leucemia aguda linfoide en niños y crónica en adultos > 60 años.
   2. Linfomas.
   3. Sarcoidosis.

E. Esplenomegalia y hepatomegalia:
   1. Hepatopatía con hipertensión portal.
   2. Leucemia.
   3. Policitemia rubra vera.
   4. Anemia hemolítica.
   5. Metaplasia mieloide.
   6. Enfermedad de Gaucher.
   7. Síndromes de activación macrofágica (hemofagocitosis por virus, bacterias, hongos y parásitos).

F. Esplenomegalia gigante:
   1. Leucemia mieloide crónica.
   2. Metaplasia mieloide.
   3. Policitemia rubra vera.
   4. Enfermedad de Hodgkin.
   5. Esplenenomegalia tropical.
   6. Kala-azar.
   7. Enfermedad de Gaucher.

G. Esplenomegalia moderada.
   1. Infecciones (sida, endocarditis infecciosa, paludismo agudo).
   2. Anemia perniciosa.
   3. Anemia hemolítica (autoinmune, talasemia).
   4. Sarcoidosis.
   5. Leucemia aguda.
   6. Hepatopatía con hipertensión portal.
   7. Leucemia linfoide crónica.
   8. Otros linfomas.

Material protegido por derechos de autor

9. Cualquiera de las enumeradas en F mientras alcanzan **su máxima expresión.**

Como guía general se **puede decir que la esplenomegalia** asociada a enfermedad **hepática, es frecuente,** no es dolorosa **(crónica)** y **se asocia a** alteraciones de las pruebas de función hepática **y a** citopenias sanguíneas, **principalmente leucopenia** y trombocitopenia **como manifestaciones de** hiperesplenismo. Por otro lado, **la esplenomegalia** de las hemopatías tiende **a ser más grande y se** manifiesta clinicamente por **dolor a la palpación y** presencia de citosis **periférica (excepto en los** casos de leucemia de células peludas y mieloptisis o Gaucher avanzado), **con reacción leucoeritroblástica.** La esplenomegalia **con algún grado de** adenopatías y fiebre es común en las **infecciones,** especialmente en las infecciones por VIH, **toxoplasmosis** (5% de los pacientes), brucelosis (10 a 15%). La presencia de esplenomegalia en un paciente con linfadenopatías **casi descarta un proceso** metastásico. Finalmente, **la esplenomegalia dolorosa** es muy frecuente en **los casos de hematomas** esplénicos, infartos como los que se encuentran en los niños con anemia falciforme y las trombosis **de** la vena esplénica (síndrome **antifosfolípido) y la** degeneración cavernomatosa de la porta.

LECTURAS RECOMENDADAS

Aguirre JOL, Gómez DCC, Jaramillo RN, Cuéllar AF. Causas de Anemia **Leucoeritroblástica en** Pacientes del Servicio de **Hematología Universidad de Antioquia -Hospital Universitario San** Vicente de Paúl **entre enero 1 de 1993 a** diciembre 31 de 1996. **Tesis de Grado. Medellín,** 1997.

Aird WC, Kettyle WM. Case records of the MGH Case 37-1998: **A 41-years old woman with** Anemia and Severe **Thrombocytopenia. N Engl** J Med 1998; 339: **1766 -1773.**

Albert A, Azgui Z, Buisine J, et al. Macrophage activation syndromes **Nouv Rev Fr Hematol** 1992; 34: 435 - 441.

Barkun A, Camus M, Green L, et al. The bedside Assessment of Splenic **Enlargement. Am J** Med 1991; 91: 512-518.

Batchelor TT, Louis DN. Case records of the MGH. Case 39-1997: **A 67-years old woman with the Cauda Equina Syndrome. N Engl J** Med 1997; 337: 1829-1837.

Cuéllar AF. Posada JM. Deficiencia de hierro En Hematología. Cuéllar AF, Restrepo MA y Falabella FF, Eds. CIB, 1998. Pp 15 - 20

Grover S, Barkun A, Sackett D. Does This Patient Have Splenomegaly. JAMA 1993; 270: 2218-2221.

Hemofilia de Georgia. Protocolos para el tratamiento de la Hemofilia y la Enfermedad de von Willebrand. #14, octubre de 1998.

Isbister JP, Pittiglio DH. Clinical Hematology. A Problem-Oriented Approach. Williams & Wilkins, 1988.

Lozano BJ, Cuéllar AF. Neoplasias linfoides Acta Med Colom 1994; 19: 24-29.

Makris M, Greaves M. Blood in Systemic Disease. Mosby-Wolfe, 1997.

Moore DF, Sears DA. Pica, Iron Deficiency, and the Medical History Am J Med 1994; 97: 390 - 393.

Nardone DA, Roth KM, Mazur DJ, et al. Usefulness of Physical Examination in Detecting the Presence or Absence of Anemia. Arch Intern Med 1990; 150: 201-204.

Nilsson IM. Hemophilia Pharmacia. 1994.

O'Reilly RA. Splenomegaly at a United States County Hospital: Diagnostic Evaluation of 170 Patients. Am J Med Sci 1996; 312: 160-165.

Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, et al. Clinical Approach to Lymphadenopathy Semin Oncol 1993; 20:570-582.

Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious Anemia Revisited Mayo Clin Proc 1994; 69: 144-150.

Ong F, Hermans J, Noorddijk EM, et al. Presenting signs and symptoms in multiple myeloma: high percentages of stage III among patients without apparent myeloma-associated symptoms. Ann Hematol 1995; 70: 149-152.

Thompson WG, Freedman ML. Vitamin B12: Unanswered Questions Acta Hematol 1989; 169 -174.

Yam LT, Djulbegovic B. Hodgkin's lymphoma y Non-Hodgkin's lymphoma. En Decision Making in Oncology. Evidence-based Management. Eds. Djulbegovic B, Sullivan DM. Churchill Livingston 1997. Pp 57-89.

Material protegido por derechos de autor

El hemograma en la práctica clínica

3

Lic. Magda Lucía Murillo Gil

El hemograma es uno de los exámenes más solicitados por los médicos, ya que los orienta acerca de patologías hematológicas o no hematológicas como las inflamaciones y las infecciones.

Según el desarrollo tecnológico y el grado de automatización, se han desarrollado diferentes instrumentos, mejorando la eficiencia, exactitud y precisión, de ahí que se emplee el término generación para indicar el grado de avance al cual se ha llegado con los equipos electrónicos así:

1ª generación: cuadro hemático manual.
2ª generación: cuadro hemático semiautomatizado.
3ª generación: cuadro hemático automatizado con representación gráfica de histogramas de glóbulos rojos, plaquetas y recuento diferencial de glóbulos blancos en tres partes.
4ª generación: cuadro hemático automatizado con perforación de tapa, gráficas de histogramas para glóbulos rojos y plaquetas y un informe de dispersogramas para glóbulos blancos agrupados en cinco tipos celulares.

Hemograma de 4ª generación

Se basa en el principio de dispersión de luz láser, con esta tecnología se reportan hasta 24 parámetros incluyendo recuento de reticulocitos. El sistema consta de:

- Fuente de láser.
- Sistema de vacío.
- Fotodetector de interferencia.
- Fotodetector de refracción.
- Detector de absorción
- Luz monocromática de 550nm.
- Lectores de impresora.

Los parámetros se obtienen directamente ó derivados de los histogramas de glóbulos rojos ó plaquetas ó calculados (Tabla 3-1).

Cuadro de rojos o eritrograma

Es el análisis cualitativo y cuantitativo de los hematíes, con los equipos se reduce el coeficiente de variación (medida del error), de manera significativa , alrededor del 10%.

Las partículas con un tamaño igual o superior a 36 fentolitros (fL), son contadas como eritrocitos.

Los leucocitos, presentes en la dilución, son incluidos en el recuento de hematíes ya que su interferencia es insignificante, puesto que son unos pocos miles, comparados con los glóbulos rojos que son millones; el equipo hace una corrección y multiplica el recuento de glóbulos rojos por un factor de calibración.

En el histograma de glóbulos rojos los eritrocitos son contados y clasificados, según su tamaño, con un analizador de altura de pulsos.

El recuento de glóbulos rojos, es necesario para calcular las constantes morfológicas (Figura 3-1 y 3.-2).

Hemoglobina

Es la proteína que transporta oxígeno y bióxido de carbono, depende de factores tales como la edad, el género, la altura sobre el nivel del mar y el grado de hidratación de la persona.

Valores por debajo del rango de referencia, constituyen la anemia y por encima de estos valores se hace referencia a la policitemia.

Según la OMS, se habla de anemia cuando la cifra de hemoglobina está por debajo de 12g/dL.

El valor de la hemoglobina está falsamente aumentado en casos de hiperleucocitosis y de hiperlipidemia.

Material protegido por derechos de autor

	Medición directa	Cálculo	Derivados de histogramas de rojos y plaquetas
Recuento de glóbulos rojos	x		
Hemoglobina	x		
Hematocrito		x	
VCM			x
HCM		x	
CHCM		x	
ADE			x
Recuento de glóbulos blancos	x		
Diferencial %	x		
Número absoluto		x	
Recuento de plaquetas			x
Volumen medio plaquetario			x
ADP			x
Plaquetocrito		x	

Tabla 3-1.

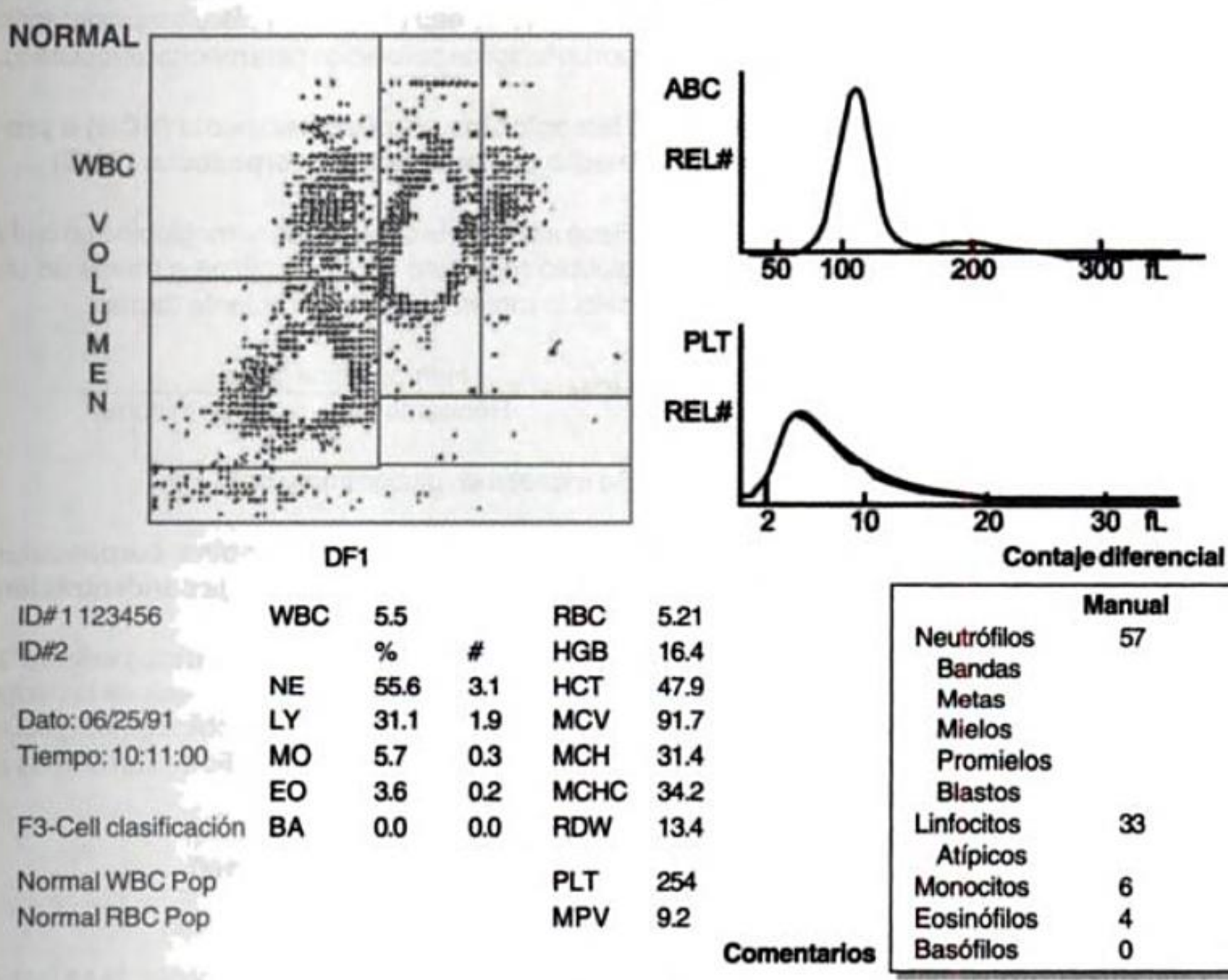


Figura 3-1. *Representación gráfica de un hemograma normal.*

Material protegido por derechos de autor

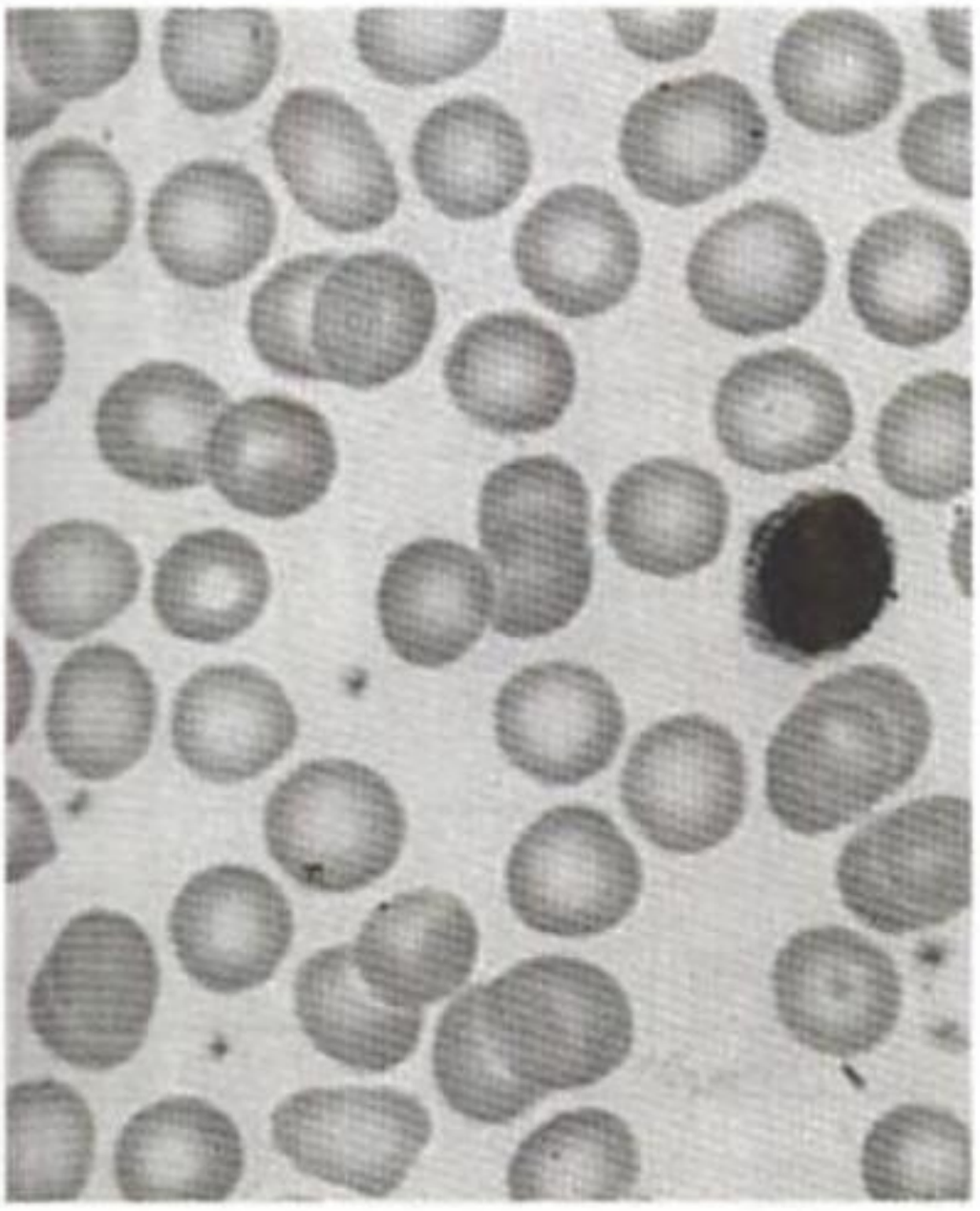


***Figura 3-2**. Extendido de sangre periférica correspondiente al estudio anterior.*

Este parámetro es medido directamente. El reactivo lítico se añade a la dilución de glóbulos blancos, para estromalizar los glóbulos rojos y convertir la hemoglobina en un pigmento estable, que es medida por medio de un fotómetro. La cantidad de hemoglobina es directamente proporcional a la luz absorbida, teniendo en cuenta un factor de calibración se reporta la cantidad de hemoglobina presente en la muestra (Tabla 3-2).

Hematocrito
Es la relación entre la cantidad de hematíes respecto a la sangre total, es un parámetro calculado que se obtiene de la siguiente fórmula:

Hematocrito = Glóbulos rojos x VCM/10.

En los hemogramas de primera y segunda generación el valor de éste está aumentado debido al plasma atrapado por la centrifugación, a partir de la tercera generación de hemogramas este error es eliminado.

Constantes de Wintrobe o constantes morfológicas o constantes corpusculares
Por muchos años han permitido la clasificación de las anemias; con los avances tecnológicos, se han incorporado nuevos parámetros a esta clasificación básica.

Edad		Hemoglobina g/dL
12 meses		12.6 (11.1-14.1)
4 años		12.7 (11.2-14.3)
6 años		13.0 (11.4-14.5)
10 años		13.4 (11.8-15.0)
21 años	Hombres	15.5 (13.5-17.5)
	Mujeres	13.8 (12.0-15.6)

***Tabla 3-2.** Concentracion de hemoglobina según la edad.*

Volumen corpuscular medio (VCM)

Es el tamaño promedio de todas las células entre 36 y 360 fentolitros (fL).

Este parámetro es derivado del histograma de eritrocitos. El equipo hace un cálculo multiplicando por un factor de calibración para reportar el resultado.

Hemoglobina corpuscular media (HCM) o promedio de hemoglobina corpuscular (PHC)

Hace alusión a la cantidad de hemoglobina en cada glóbulo rojo, este dato se obtiene a través de un cálculo matemático de la siguiente forma:

$$HCM = \frac{\text{Hemoglobina g/dL}}{\text{Recuento de g. rojos en millones}}$$

Se expresa en picogramos (pg)

Concentracion de hemoglobina corpuscular media (CHCM) o promedio de la concentracion de hemoglobina corpuscular
Es la expresión de la concentración promedio de la hemoglobina en los eritrocitos. Relaciona la cantidad promedio (peso) de hemoglobina en los glóbulos rojos con el volumen promedio de los mismos a través de la siguiente fórmula:

$$CHCM = \frac{\text{Hemoglobina} \times 100}{\text{Hematocrito}}$$

Se expresa en porcentaje. Esta constante se comporta como marcador de hipo, normo e hipercromía,

Material protegido por derechos de autor

este último presente sólo en casos de esferocitosis hereditaria.

Teniendo en cuenta el VCM y la CHCM se clasificaban las anemias de la siguiente manera:

- Microcítica normocrómica: VCM bajo y CHCM normal.
- Microcítica hipocrómica: VCM bajo y CHCM bajo (A. por deficiencia de hierro).
- Normocítica normocrómica VCM normal y CHCM normal.
- Normocítica hipocrómica: VCM normal y CHCM bajo.
- Macrocítica normocrómica: VCM aumentado y CHCM normal.
- Macrocítica hipocrómica: VCM aumentado y CHCM bajo (Deficiencia de Vitamina B12 y/o de ácido fólico y de hierro).

ADE (Ancho de distribución de los eritrocitos) o RDW (red cell distribution width)

Es una medida de variabilidad en el tamaño de los glóbulos rojos.

Es el índice de la anisocitosis, derivado del histograma de glóbulos rojos.

$$ADE = \frac{D.E \times 100}{Promedio}$$ Valores de referencia de 11.5%-15.0%

ADE > 15% Anemia Heterogénea.

Este parámetro es relativamente nuevo, a partir del cual David Bessman dividió las anemias en:

- Microcíticas homogéneas: VCM disminuido y ADE normal.
- En esta categoría encontramos la talasemia y la anemia secundaria a la enfermedad crónica.
- Microcíticas heterogéneas: presenta VCM disminuido y ADE aumentado.

A ella pertenecen las anemias por deficiencia de hierro, las talasemias α y β, la hemoglobina H, algunas anemias hemolíticas de tipo inmune, presencia de microesferocitos y esquistocitos, anemia hemolítica microangiopática.

- Normocítica homogénea: presenta VCM normal y ADE normal.

La encontramos en la anemia secundaria a enfermedades crónicas, los rasgos de la hemoglobina S y C en pacientes transfundidos, pacientes en quimioterapia, leucemias, hemorragias, deficiencias enzimáticas, esferocitosis hereditaria, anemias hemolíticas, cirrosis, insuficiencia renal crónica.

- Normocítica heterogénea: presenta VCM normal y ADE aumentado.

En esta categoría, se encuentran las deficiencias incipientes de hierro, vitamina B12 y folatos, la anemia falciforme, la hemoglobinopatía C-C, la S-C, anemia sideroblástica, mieloptisis, metaplasia mieloide agnógena.

- Macrocítica homogénea: presenta VCM aumentado y ADE normal.

A ella pertenecen el síndrome de Di Guglielmo, la anemia aplástica adquirida, las hepatopatías crónicas, la cirrosis, el hipotiroidismo.

- Macrocítica heterogénea: presenta VCM aumentado y ADE aumentado.

Comprende las anemias megaloblásticas de origen carencial por deficiencia de vitamina B12 y/o ácido fólico, anemias hemolíticas inmunes, anemia falciforme en crisis hemolítica, presencia de aglutininas frías.

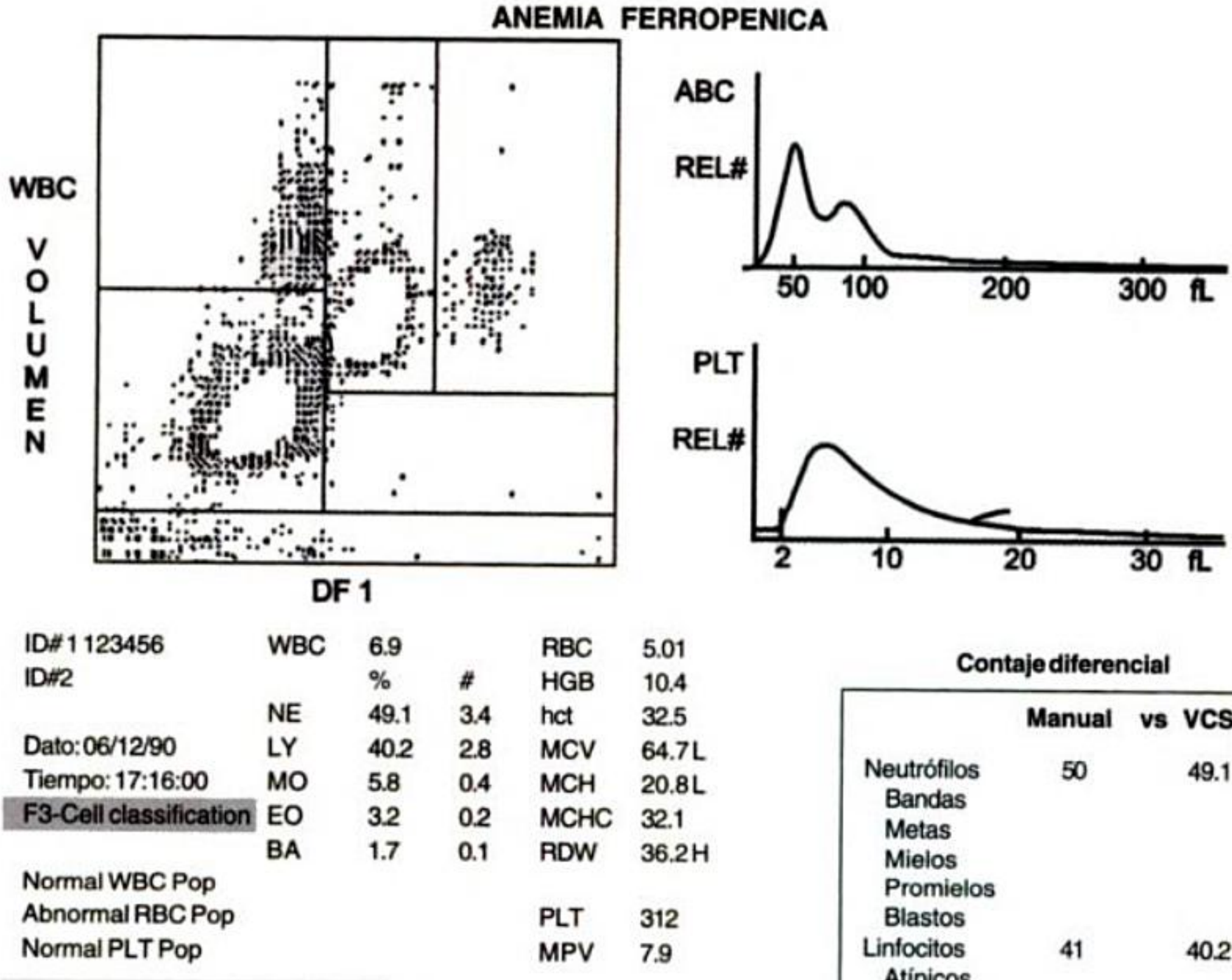
Los siguientes parámetros del eritrograma: recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM y ADE, se emplean para el diagnóstico y manejo de entidades asociadas con la función propia de los glóbulos rojos, es decir , el intercambio de O_2 y CO_2. La disminución abarca las patologías conocidas como anemias y el aumento se denomina poliglobulias (Figuras 3-3 y 3-4).

MORFOLOGIA DE LOS GLOBULOS ROJOS

El estudio morfológico del frotis de sangre periférica proporciona valiosa información acerca de todos los elementos formes de la sangre. El sitio ideal para hacer esta evaluación debe ser en aquellos campos donde las células formen una monocapa.

Los eritrocitos normales son uniformes en tamaño, aproximadamente entre 7.2-7-9 µm, la distribución de la hemoglobina es en forma de disco, con una depresión central pálida; de ahí el nombre de discocito. Es útil comparar el tamaño del eritrocito, con el diámetro del núcleo de un linfocito pequeño,

Material protegido por derechos de autor



ID# 1 123456	WBC	6.9		RBC	5.01
ID#2		%	#	HGB	10.4
	NE	49.1	3.4	hct	32.5
Dato: 06/12/90	LY	40.2	2.8	MCV	64.7 L
Tiempo: 17:16:00	MO	5.8	0.4	MCH	20.8 L
F3-Cell classification	EO	3.2	0.2	MCHC	32.1
	BA	1.7	0.1	RDW	36.2 H
Normal WBC Pop					
Abnormal RBC Pop				PLT	312
Normal PLT Pop				MPV	7.9

RBC
Alarmas de sospecha
"Dimorphic RBC pop"

Comentarios

Contaje diferencial

	Manual	vs	VCS
Neutrófilos	50		49.1
Bandas			
Metas			
Mielos			
Promielos			
Blastos			
Linfocitos	41		40.2
Atípicos			
Monocitos	8		5.8
Eosinófilos	1		3.2
Basófilos	0		1.7

Figuras 3-3. *Representación gráfica del cuadro hemático de un paciente con anemia por deficiencia de hierro.*

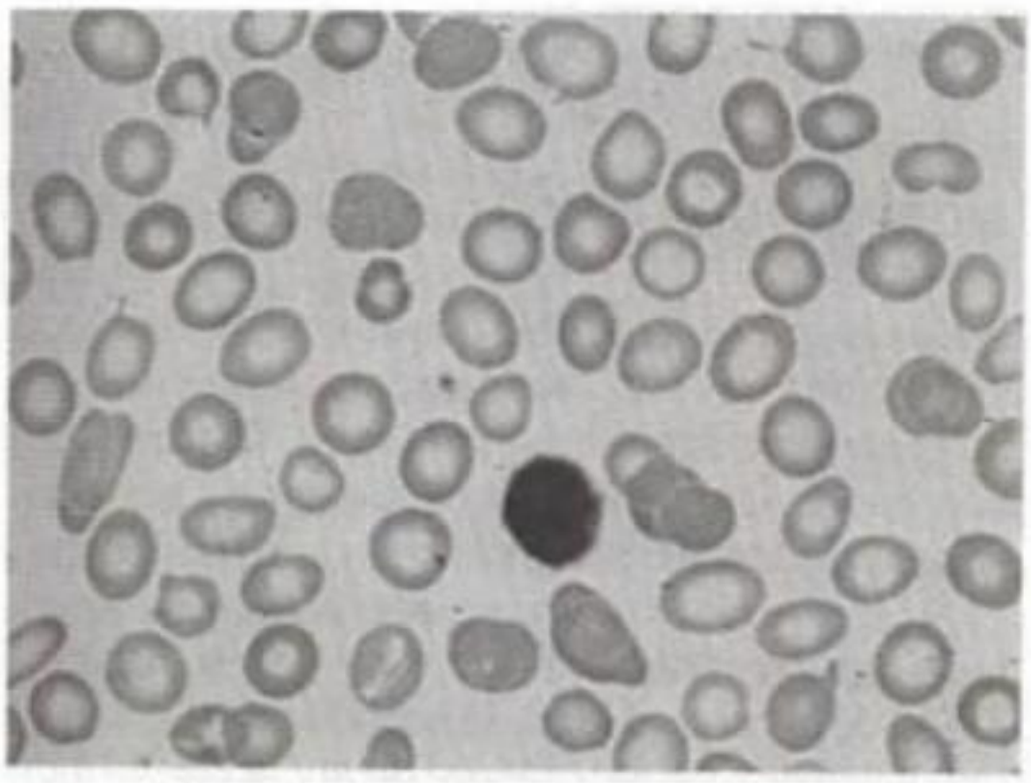


Figura 3-4. *Extendido de sangre periférica de un paciente con anemia por deficiencia de hierro.*

sin embargo el VCM, es un parámetro de medida de volumen eritrocitario, más sensible que el diámetro de la célula roja.

Anisocitosis: se emplea para describir las variaciones en el tamaño eritrocitario, se correlaciona morfológicamente con el ADE.

Macrocitos: se refiere a los glóbulos rojos, cuyo diámetro excede de 9 µm.

Microcitos: término empleado para describir células con diámetro menor de 6 µm.

Poiquilocitosis: describe las variaciones en la forma de los eritrocitos.

Material protegido por derechos de autor

El predominio de una anormalidad específica en el tamaño de los glóbulos rojos, **puede ser una** clave importante para el diagnóstico de una anemia en particular.

Equinocito o crenocito: glóbulo rojo espiculado, con proyecciones sobre **la superficie celular, se** observan en enfermedades hepáticas, **uremia, cé**lulas rojas bajas en potasio, carcinoma de **estóma**go y úlcera péptica.

Acantocito o célula en espuela: glóbulo rojo irregularmente espiculado, **con proyecciones de** diferente longitud **y posición, se encuentran en** casos de abetalipoproteinemia, **enfermedad hepáti**ca alcohólica, postesplenectomía **y en casos de** malabsorción.

Estomatocitos o células en forma de boca: se presentan en casos **de esferocitosis hereditaria,** estomatocitosis hereditaria, **alcoholismo, cirrosis,** enfermedad obstructiva **hepática, defectos en la** bomba de sodio eritrocitaria.

Esfero-estomatocito: glóbulo rojo **esférico, con** contenido denso de hemoglobina, con **una mínima** depresión, esta **forma se** encuentra **en la** esferocitosis hereditaria, **anemia hemolítica inmu**ne, hemodilusión.

Esquisocito o esquistocito, célula en casco, célula fragmentada: glóbulo rojo partido con dos o tres extremidades puntiagudas, con **fragmentos** pequeños e irregulares, observado en anemia hemolítica microangiopática, **púrpura trombocitopénica** trombótica, coagulación **intravascular diseminada,** vasculitis, glomerulonefritis, **rechazo de injerto re**nal, carcinomatosis, **hemólisis debida a válvulas** cardíacas, quemaduras severas.

Eliptocito u ovalocito: glóbulo rojo ovalado o elipsoide, con **polarización de la** hemoglobina, presente en casos de eliptocitosis hereditaria, **tala**semia, deficiencia de **hierro, anemia mieloptísica,** anemia megaloblástica.

Drepanocito o célula ciclada: glóbulo rojo que contiene hemoglobina **S polimerizada, con formas** bipolares espiculadas. Se presenta en los casos **de** la hemoglobina SS, rasgo de hemoglobina S, **hemo**globina SC, hemoglobina **SD, talasemia hemoglo**bina S.

Codocito o célula en tiro al blanco: glóbulo rojo en forma de campana que adquiere forma de tiro al blanco en los extendidos de sangre periférica; asociado a enfermedad hepática obstructiva, hemoglobinopatía SC, talasemia, deficiencia de hierro, estados postesplenectomía, deficiencia en la actividad de la lecitin colesterol acetil transferasa (LCAT).

Dacriocito o célula en lágrima o gotera: glóbulo rojo con una extremidad elongada o puntiaguda observada en mielofibrosis con metaplasia mieloide, anemia mieloptísica, talasemias.

Leptocito o célula en barquillo: célula delgada o plana con la hemoglobina en la periferia, se encuentra en talasemias, enfermedad obstructiva del hígado, deficiencia de hierro.

Keratocito o célula en cuerno: glóbulo rojo con espículas causadas por la rúptura de vacuolas, células con la apariencia de media luna, se encuentran presentes en los casos de coagulación intravascular diseminada o de prótesis vasculares.

Policromatofilia

Variación tintorial, observada en los frotis de sangre periférica teñidos con el colorante de Wright, debido al aumento de los reticulocitos, se aprecia de color gris.

Inclusiones

Cuerpos de Howell-Jolly: remanentes nucleares de forma esférica, no mayores de 0,5 µm de diámetro, presentes en la sangre de individuos esplenectomizados, en personas que tienen anemia hemolítica y en estados hipoesplénicos.

Anillos de Cabot: estructuras en forma de anillos o de ocho vistas en anemias megaloblásticas con reticulocitos, algunos sugieren que se originan de material mal manipulado, durante la mitosis anormal.

Punteado basófilo: granulaciones en número y tamaño variables que se colorean de azul intenso con el colorante de Wright, en forma de retículo, representan agregados de ribosomas que se precipitan con la coloración supravital, pueden indicar también degeneración mitocondrial y siderosomas.

Cuerpos de Heinz: compuestos principalmente de proteínas desnaturalizadas, básicamente hemog-

Material protegido por derechos de autor

lobina que se forma en las células rojas como resultado de una agresión química, en defectos hereditarios de la vía de la hexosa monofosfato, en talasemias, en los síndromes de síntesis de hemoglobinas inestables, en anemia falciforme. No se observan ordinariamente en los extendidos de sangre periférica teñidos con Giemsa o Wright, se visualizan con los colorantes supravitales azul de cresilo brillante o con cristal violeta.

Cuerpos de inclusión de la hemoglobina H: la hemoglobina H es un compuesto de β tetrámeros e indican que las cadenas β están presentes en exceso, dando como resultado una producción disminuída de cadenas α, con los colorantes supravitales se visualiza en forma de pelota de golf, se observa en los casos de β talasemia, en pacientes con hemoglobinas inestables y en algunos casos de eritroleucemia.

Siderosomas y cuerpos de Pappenheimer: las células normales y patológicas contienen siderosomas (cuerpos de hierro), generalmente presentes en los reticulocitos. En estados patológicos, las granulaciones de hierro son más grandes y más numerosas. Los cuerpos de Pappenheimer son siderosomas que se colorean con Wright.

Macrorreticulocitos: en casos de gran respuesta eritropoyética a una anemia aguda o luego de la administración exógena de grandes dosis de eritropoyetina, se liberan reticulocitos de stress a la circulación, estas células pueden tener dos veces el volumen normal, con el correspondiente aumento en su contenido de hemoglobina y con un contenido de ácido ribonucléico más alto.

Reticulocitos: precursores del glóbulo rojo maduro, conservan remanentes nucleares, observados al microscopio con los colorantes supravitales en forma de malla o red.

Hipocromía
Se debe al aumento en la depresión central del discocito, relacionada con la disminución en el CHCM (Figura 3-5).

Eritrosedimentacion
La velocidad de sedimentación es una prueba de laboratorio dependiente del tiempo, su utilidad se ha visto cuestionada debido al desarrollo de nuevos métodos para evaluar la enfermedad, continúa sien-

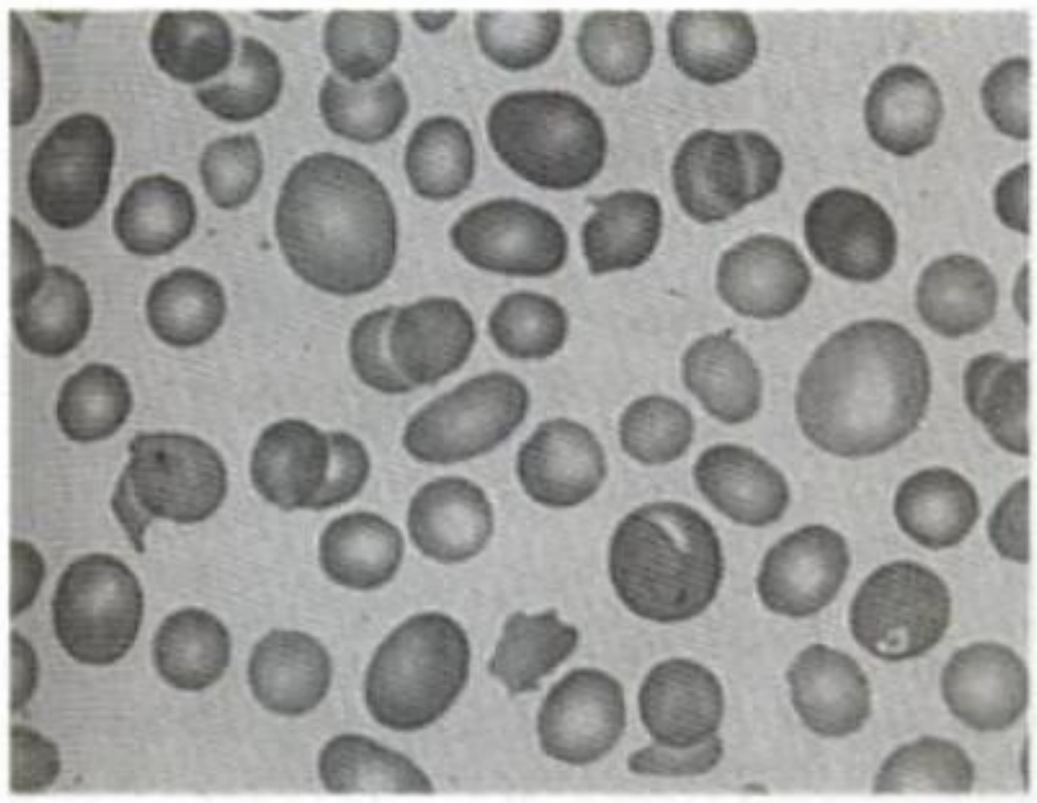


Figura 3-5. *Extendido de sangre periférica donde se observa anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia.*

do útil para el diagnóstico específico de muy pocas condiciones como la arteritis temporal, la polimialgia reumática y posiblemente la artritis reumatoide, además es un factor predictivo de recaída, en pacientes con enfermedad de Hodgkin. La prueba es una excelente herramienta como índice de enfermedad en los ancianos o de chequeo de infecciones específicas. Una elevación marcada de la eritrosedimentación se asocia con enfermedades de base como infecciones, enfermedades del colágeno o malignidad. Cuando se encuentra un valor aumentado, sin explicación clínica, el médico debe repetir la prueba luego de un intervalo de tiempo y de una búsqueda exhaustiva de una enfermedad oculta (Tabla 3-3 y 3-4).

Leucograma
Hace relación al estudio cuantitativo y cualitativo de los glóbulos blancos.

Adultos		Valores de referencia
Edad	<50 años	
	Hombres	0 a 15
	Mujeres	0 a 20
Edad	>50 años	
	Hombres	0 a 20
	Mujeres	0 a 30

Tabla 3-3. *Rangos de referencia para la eritrosedimentación.*

Material protegido por derechos de autor

Factores que aumentan la ES	Factores que disminuyen la ES	Factores sin efecto clínico significativo o efecto dudoso
Edad avanzada Género femenino Embarazo Anemia Anormalidades de g. rojos Macrocitosis Factores técnicos Problemas dilucionales Aumento en la temperatura de la muestra Pipeta de sedimentación inclinada Nivel aumentado de fibrinógeno Infección Inflamación	Leucocitosis extrema Anormalidades de eritrocitos Esferocitosis Acantocitosis Microcitosis Factores técnicos Problemas dilucionales Mezcla inadecuada Muestra coagulada Anormalidades de las proteínas Hipofibrinogenemia Hiperglobulinemia Disproteinemia con hiperviscosidad	Obesidad T. corporal Aspirina AINES

Tabla 3-4. *Factores que influencian la eritrosedimentación.*

Recuento de leucocitos: la disminución de los valores aceptados como de referencia constituye la leucopenia y el aumento se denomina leucocitosis.

Diferencial de glóbulos blancos: el recuento diferencial es de vital importancia para el diagnóstico de varias enfermedades, pues permite **confirmar** la presencia de ellas y como monitoreo **de la** terapia respectiva.

Los valores absolutos **ayudan a resolver las** dificultades que se presentan por el solo uso de los valores relativos, ya que relacionan el porcentaje de cada línea celular con **el recuento total.**

El recuento estandarizado del **diferencial de** 100 leucocitos, en el extendido de sangre periférica, tiene algunas limitaciones documentadas; se sabe de la distribución de las células al azar.

En los años **setenta, Rumke describió las** limitaciones del diferencial de **100 células.**

Recientemente, con los avances tecnológicos, se ha desarrollado el método VCS, combinando características de volumen, conductividad y **dis**persión de luz láser para el recuento y la clasificación de leucocitos en: linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos, además detecta la presencia de poblaciones anormales como los blastos y linfocitos atípicos, esta tecnología nos reporta una gráfica tridimensional (Figura 3-6).

Los leucocitos como linfocitos, monocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos, exhiben características distintivas; para su observación es necesario teñirlas, con el objetivo de visualizar los constituyentes de la célula.

El sistema de reactivos empleado con la tecnología VCS, no altera la morfología de la célula, básicamente se emplean tres reactivos como son erytrolyse para estromalización de los glóbulos rojos, stabilyse para neutralización de la acción lítica y un líquido isotónico para el recubrimiento de las células, los cuales mantienen los leucocitos en su estado casi nativo, para diferenciarlos. Esto es importante por las características de volumen, contenido del citoplasma y de la superficie de la célula puesto que permiten la diferenciación entre un basófilo y un neutrófilo, un linfocito de un monocito y entre una célula madura de una inmadura.

Material protegido por derechos de autor

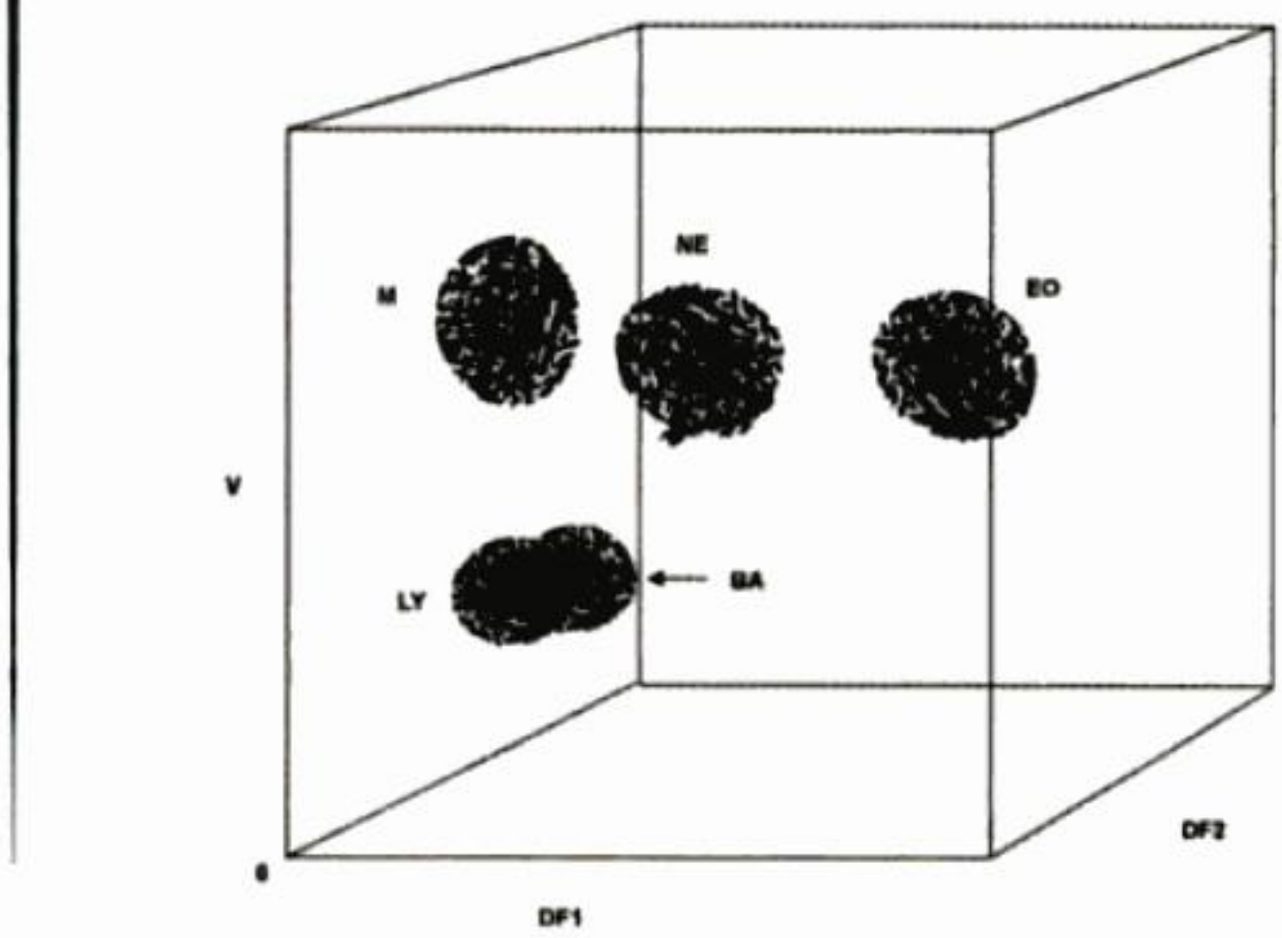


Figura 3-6. Tecnología VCS.

Las tres mediciones: volumen, conductividad y dispersión de luz láser, ocurren simultáneamente. Miles de células son analizadas con cada ciclo del instrumento, permitiendo gran exactitud.

Volumen (Principio Coulter): está basado en los cambios medibles en la resistencia electrónica, producidos por partículas suspendidas en una solución electrolítica.

Al pasar por una apertura, a través de la cual existe una corriente eléctrica, los leucocitos producen un pulso de voltaje, similar a su volumen verdadero.

El tamaño y otras características son tenidas en cuenta para la diferenciación celular.

Conductividad: según el descubrimiento de Wallace Coulter, las paredes celulares conducen electricidad cuando son expuestas a una corriente de alta frecuencia, estos cambios son producidos por los constituyentes granulares y nucleares y por la composición química al interior de la célula, como lo hace al diferenciar entre linfocitos y basófilos.

Dispersion de luz láser: las diferentes características a la superficie de la célula permiten obtener información, cuando se exponen a la luz láser, basándose en el tipo y cantidad de gránulos por célula.

La tecnología VCS es muy efectiva en la enumeración y separación de eosinófilos, combinando luz láser, conductividad y el principio Coulter de medición volumétrica, facilitan la creación de un mapa de características multicelulares, proveyendo la mayor resolución en la hematología actual.

Los nuevos instrumentos analizan 22 parámetros y 109 por hora, proporcionando una imagen de los resultados de cada paciente, con histogramas de eritrocitos y plaquetas y una representación gráfica de la población leucocitaria.

Usando el teclado accedemos a tres diferentes aspectos de la gráfica.

1. DF1: derivada principalmente a través de la medición de la dispersión de la luz láser .
   El eje vertical representa volumen.
   Los linfocitos, monocitos, neutrófilos y eosinófilos son proyectados. Los basófilos se encuentran detrás y no son visibles desde este ángulo.
2. DF2: derivada principalmente de la medición de la conductividad. De esta perspectiva linfocitos, monocitos y neutrófilos son las poblaciones prominentes.
   La población de granulocitos eosinófilos y basófilos incluye neutrófilos.
3. DF3: muestra los mismos datos que se ven en la DF2, excepto que la población de neutrófilos es eliminada temporalmente, para poder visualizar la población de basófilos. En la proyección DF3 las poblaciones distintivas son los basófilos, los linfocitos y los monocitos.

El sistema computarizado también muestra mensajes y señalizaciones para facilitar la identificación de anormalidades. Ejemplos de mensajes de condiciones definitivas son anisocitosis, eosinófilos, leucocitosis.

Ejemplos de mensajes de posibles condiciones son blastos, aglutinación de plaquetas y normoblastos (Figura 3-7).

Morfología de los leucocitos

La distribución de los leucocitos en los extendidos de sangre periférica no es uniforme, las células grandes como los monocitos y los polimorfonucleares tienden a concentrarsen en los extremos, normalmente encontramos en la sangre polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos y basófilos, linfocitos y monocitos.

Neutrófilos: son células redondas de 10 a 14 µm de diámetro. El núcleo es lobulado, con 2 a 5 lóbulos conectados por un delgado hilo de cromatina burda que se colorea de púrpura. El citoplasma es claro y

Material protegido por derechos de autor

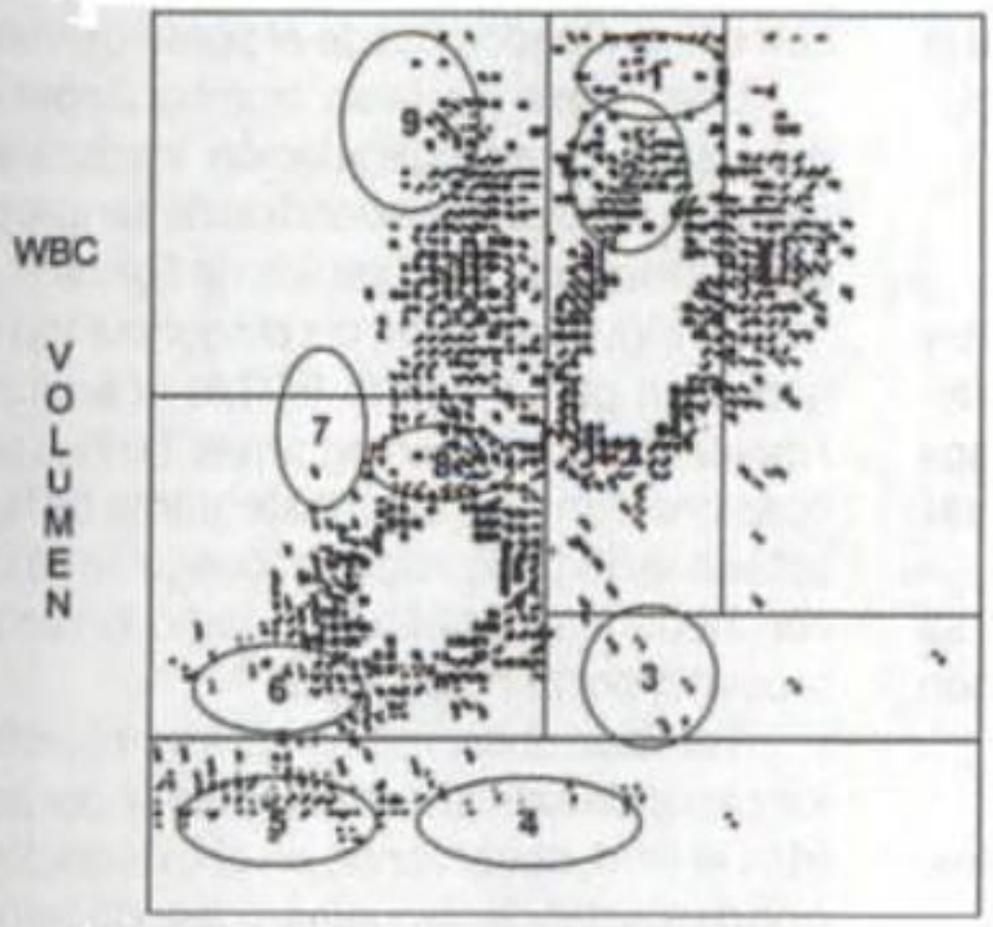


Figura 3-7. *Localización de poblaciones anormales.*

contiene pequeños **gránulos de color marrón a** rosado, distribuidos a través **de la célula.**

Banda: posee un núcleo en forma de U, con **lóbulos** rudimentarios, la cromatina nuclear es moderadamente menos **condensada que la del neutrófilo** maduro.

Eosinófilos: su **núcleo es bilobulado con igual** patrón cromatínico que el de **los neutrófilos, pero el** núcleo tiende a estar más **teñido.**

La característica **diferencial de estas células** es la presencia de varios **gránulos refringentes de** color rojo naranja, **más grandes y más uniformes en** tamaño que los de los neutrófilos.

Basófilos: son **similares a los otros polimorfo**nucleares y ligeramente **más pequeños que los** neutrófilos. El núcleo puede **colorearse más débil**mente y usualmente es **menos segmentado y con** menos condensación **de cromatina que el del** neutrófilo. Posee gránulos **intensamente basófilos** y en menor cantidad **y más irregulares que el** eosinófilo.

Linfocitos: su tamaño varía de **10 a 20 µm, pero se** pueden observar formas mayores de **20 µm; en la** sangre normal predomina el linfocito pequeño cuyo núcleo es relativamente grande, redondo, intensamente coloreado y con una cromatina distribuida en masas burdas.

El citoplasma es **escaso y se tiñe de pálido a** azul oscuro.

En el linfocito grande la relación núcleo citoplasma es menor y la cromatina es menos condensada que en el linfocito pequeño. El núcleo es usualmente redondo. El citoplasma es abundante y puede contener pocos gránulos azurófilos.

Cuando el linfocito tiene citoplasma abundante y gránulos azurófilos se denomina linfocito grande granular y a menudo representan las células T citotóxicas o células NK.

Los linfocitos reactivos se encuentran en infecciones virales causadas por el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus u otros organismos, poseen tamaño grande, núcleo indentado y abundante citoplasma azul. La condensación de la cromatina nuclear es variable y los nucléolos pueden ser evidentes. Una baja relación núcleo citoplasma distingue estos linfocitos T reactivos de las células neoplásicas.

Monocitos: son las células normales más grandes de la sangre, miden de 15 a 22 µm de diámetro .

El núcleo se puede presentar de varias formas: redondo, arriñonado, lobulado, ovalado y frecuentemente doblado. La cromatina está dispuesta en bandas finas, con márgenes definidos. El citoplasma es azul claro o gris y contiene numerosos gránulos finos de color púrpura o lila y es vacuolado cuando el frotis se hace con sangre anticoagulada con EDTA. El color gris del citoplasma se debe a los gránulos finos, el fondo del citoplasma contiene ARN y ayuda a distinguir entre monocitos y linfocitos reactivos.

La cromatina nuclear del monocito posee una

Material protegido por derechos de autor

estructura en forma de cordones finos diferente a la cromatina burda del linfocito.

Inclusiones leucocitarias

Granulaciones tóxicas: gránulos más grandes y más intensamente coloreados de azul en el citoplasma de los neutrófilos observados en los casos asociados a reacciones inflamatorias sistémicas.

Alder-Reilly: gránulos gruesos oscuros que se encuentran en los neutrófilos de pacientes con mucopolisacaridosis.

Células de Gasser: gránulos azurófilos grandes, encontrados en linfocitos y monocitos.

Chédiak-Higashi: gránulos azurófilos gigantes encontrados en los polimorfonucleares.

Cuerpos de Auer: bastones de color rojo presentes en el citoplasma de los blastos y los promielocitos de pacientes con leucemias mieloides agudas.

Agregación anormal de ARN:

Cuerpos de Döhle: inclusiones de color azul claro redondas u ovaladas, debidas al contenido de ARN, observadas en pacientes con quemaduras, infecciones, diferentes estados inflamatorios, tratamientos con factores estimulantes de colonias. A nivel ultra estructural, los cuerpos de Döhle, contienen retículo endoplásmico rugoso. Inclusiones similares son observadas en pacientes con anomalía de May-Hegglin pero en este caso a nivel ultraestructural se observan diferencias con los cuerpos de Dohle, lo cual sugiere alteraciones en el ARN.

Trombograma

Hace alusión al estudio cuantitativo y cualitativo de las plaquetas.

Los contadores de células de última generación proporcionan recuentos plaquetarios muy precisos, con una variabilidad menor del 4%.

Valores de plaquetas por debajo de los establecidos como de referencia constituyen la trombocitopenia y en el caso contrario, cuando los mencionados valores están por encima de los valores aceptados se presenta la trombocitosis.

Los cambios en el recuento plaquetario, especialmente en los pacientes trombocitopénicos, deben ser evaluados desde el punto de vista clínico.

Una causa de falsa trombocitopenia puede deberse a la anticoagulación inadecuada de la muestra, visible en el extendido de sangre periférica, por la presencia de cúmulos de fibrina.

En algunos casos, las plaquetas forman agregados en presencia de EDTA, el anticoagulante empleado para los hemogramas. Dichos agregados ocasionan un pico en el histograma de leucocitos, esta situación se corrige anticoagulando la muestra con heparina o citrato de sodio o realizando el recuento por punción digital.

También observamos falsa trombocitopenia en los casos de satelitismo plaquetario por aglutininas frías in vitro, observando en el extendido la formación de rosetas de plaquetas rodeando los neutrófilos.

Volumen medio plaquetario (VMP)

Se refiere al volumen de las plaquetas expresado en fentolitros (fL). El VMP está inversamente relacionado con el número de plaquetas, los recuentos bajos se asocian a plaquetas grandes y viceversa. Este parámetro identifica los términos microtrombocito, normotrombocito y macrotrombocito.

Ancho de distribución de las plaquetas: hace alusión al coeficiente de variación en el tamaño plaquetario, conocida como anisocitosis plaquetaria.

Plaquetocrito: es la relación entre el volumen de la masa plaquetaria y el volumen de sangre, es comparable al hematocrito con respecto al eritrograma.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bull BS. Morphology of the erythron. Hematology, New York. 6 edition. 275-284

Campuzano MG. El hemograma electrónico. Laboratorio Al Día. 1995; 5: 28-29.

Campuzano MG. El hemograma electrónico. Laboratorio Al Día, 1995, 5: LL32-35

Campuzano MG. El hemograma. Medicina y laboratorio. 1998; 8: (1) 27-3.

Lichtman MA, Williams JW. Hematology in the aged. Hematology, New York 6 edition, 95-96

Manascero G. AR. Cuadro hemático automatizado. Reporte gráfico del cuadro hemático, 2000, 18-22

Manual Coulter STKS, 1-25

Ryan HD. Examination of the blood. Hematology, New Yord, 6 edition 10-11

www.aaip.org/aip/991001.ap/1443.html

Material protegido por derechos de autor

Anemia Ferropriva

4

Dr. Jorge Enrique Lozano ***Bernal***

Cuando la cantidad perdida de hierro es mayor que su absorción, se inicia el **desarrollo de la deficiencia** de hierro.

La anemia ferropriva es **uno de los diagnósticos** más comunes a nivel mundial, afecta tanto a **niños** como adultos y **tiene muy diversas causas. La** deficiencia del mineral **cursa por tres etapas o** estadios:

1. En su fase inicial **los depósitos de hierro se** agotan, según lo indica la **hipoferritinemia que** se presenta, pero los **demás parámetros están** dentro de lo normal. **Esta etapa se denomina** Deficiencia de Hierro. **En esta fase existe por lo** tanto una disminución **en la concentración de la** ferritina en el plasma a niveles por debajo de **12** µg/L, se aumenta **la absorción** del **hierro** alimentario y de **otros compuestos de hierro, y** los valores de saturación **de transferrina no se** modifican.
2. La siguiente fase **consiste en una disminución** del hierro sérico, **con aumento en la capacidad** de unión con el metal, **pero sin evidencia de** anemia. Esta etapa se denomina deficiencia de hierro con alteración **en la eritropoyesis o deficiencia** eritropoyética. **En esta fase** hay **disminución** del hierro transportado por la transferrina en el plasma hacia la médula ósea y se identifica por disminución de la concentración del hierro en el plasma a cifras menores de 50 µg/dl, aumento de la concentración **de** transferrina insaturada, disminución del **porcentaje de saturación de la** transferrina con hierro **en proporción menor al** 15% y aumento de la protoporfirina de los glóbulos rojos a valores mayores de 100 µg/dl.
3. Por último, disminuye **la síntesis de hemoglobina** y así surge una anemia franca. **Esta etapa se denomina anemia ferropriva. Sólo en esta fase aparece la anemia, la cual en su primera etapa es normocítica y normocrómica, luego es normocítica hipocrómica, y por último se transforma en microcítica e hipocrómica. El grado de anemia dependerá del grado de disbalance entre el hierro eliminado y el hierro absorbido.**

Prevalencia

La deficiencia de hierro es la causa más común de todas las deficiencias nutricionales, tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados; es además la causa más frecuente de anemia en la práctica de la medicina general y de la hematología. Tradicionalmente se ha establecido la prevalencia de la deficiencia de hierro utilizando los límites de la hemoglobina de acuerdo a edad y sexo, por debajo de los cuales se considera la presencia de anemia. Sin embargo dichos límites son imprecisos, debido al amplio rango de valores de hemoglobina en personas normales, como expresión de una oxigenación óptima y además porque deberá tenerse presente que antes de presentarse la anemia han transcurrido ya dos fases previas, las cuales no han sido tenidas en cuenta por estos estudios. En los casos específicos de frecuencia de anemia por deficiencia de hierro en poblaciones, se ha tomado como supuesto que más del 95% de las anemias en una población aparentemente sana, se debe a deficiencia de hierro, determinándose en pocos estudios, su confirmación a través de la prueba terapéutica o por otros exámenes de laboratorio. Así, en el conjunto de estudios efectuados en poblaciones de América Latina en los últimos 25 años, de acuerdo a lo antes señalado, se observa la siguiente prevalencia de anemia ferropriva (Tabla 4-1):

Material protegido por derechos de autor

En algunos estudios publicados en los últimos 15 años, se han utilizado índices adicionales para determinar con más exactitud la prevalencia de deficiencia de hierro y anemia en la región. Así por ejemplo en el estudio cooperativo auspiciado por la Oficina Sanitaria Panamericana, llevado a cabo en 7 países, se muestran las siguientes cifras (Tabla 4-2):

En la actualidad se ha pensado más bien estudiar la prevalencia de la deficiencia de hierro y señalar la anemia sólo en aquellos casos donde se demuestra la carencia del catión. De acuerdo a esta metodología se ha observado que la prevalencia de deficiencia de hierro es dos o más veces mayor que la anemia por deficiencia de hierro.

Finalmente merece llamar la atención sobre la anemia ferropriva en el medio rural, especialmente en las zonas agrícolas. Por regla general el campesino tiene una alimentación monótona a base de cereales y leguminosas, alimentos que tienen una baja absorción de hierro, la ingestión de carne no es generalmente cotidiana, y las frutas forman parte de la dieta solamente en la época de cosecha. La infección por anquilostoma es muy frecuente en ellos, bastando solamente infecciones moderadas para provocar el desarrollo de la deficiencia de hierro y anemia. En un estudio que se hizo en Venezuela en poblaciones rurales agrícolas, el 45% de la población tenía anemia, y por lo menos en la tercera parte de esas anemias la infección por anquilostoma jugaba un papel decisivo en su desarrollo.

Sujetos	Prevalencia (%) Rango
Lactantes	7-50
Niños	15-57
Mujeres	15-30
Embarazo	20-77
Hombres	3-6

Tabla 4-1.

Sujetos	Prevalencia Anemia (%)	Prevalencia de deficiencia de hierro (%)
Mujeres (edad reproductiva	17	21
Mujeres (durante tres trimestres de embarazo)	39	48
Hombres adultos	3	3

Tabla 4-2

METABOLISMO DEL HIERRO

Aunque sólo existe en pequeñas cantidades en los seres vivos, el hierro ha asumido un papel vital en el crecimiento y en la supervivencia de los mismos y es necesario no sólo para lograr una adecuada oxigenación tisular sino también para el metabolismo de la mayor parte de las células. El hierro es el elemento número 26 en la tabla periódica y tiene un peso atómico de 55,85. Es el cuarto elemento en abundancia y el segundo metal más abundante en la corteza terrestre. El hierro fue seleccionado en la evolución de los tiempos de entre muchos metales transicionales para formar la ENERGIA VITAL en la fisiología de los vertebrados.

Hoy en día tiene una diversa participación en el manejo de los procesos vivos, desde la activación del oxígeno, del nitrógeno e hidrógeno hasta el control de flujo de electrones a través de numerosas vías bioenergéticas. En la actualidad con un incremento en el oxígeno atmosférico el hierro se encuentra en el medio ambiente casi exclusivamente en forma oxidada (ó férrica ó Fe +++) y en esta forma es poco utilizable. Ciertas formas de vida, incluyendo al hombre, tienen por lo tanto dificultad en procurárselo en forma suficiente, sin embargo otros han desarrollado mecanismos sofisticados para convertirlo de altamente insoluble e inaprovechable a formas útiles para sí mismas. Las raíces de las plantas secretan substancias que aumentan la absorción del hierro, sobre todo si ellas sobreviven en terreno alcalino y particularmente en aquellos con altas concentraciones de fosfato. La habilidad de los microorganismos (bacterias) para procurarse hierro a través de la síntesis y excreción de complejos agentes quelantes es de gran interés científico y ha sido ya adaptado al tratamiento de la sobrecarga de hierro en el hombre.

En los adultos sanos el hierro corporal TOTAL es de 3 a 4 gramos ó 35 mg/kg en las mujeres a 50 mg/kg en los hombres y se encuentra distribuido en dos formas:

Material protegido por derechos de autor

A. 70% como hierro **FUNCIONAL (2,8 g):**

- Eritrocitos (65%)
- Tisular: mioglobinas **(4%).**
- Enzimas dependientes del hierro (hem y no **hem):** 1%.

Estas son enzimas **esenciales para la función de** las mitocondrias **y que controlan la oxidación** intracelular (citocromos, **oxidasas del citrocromo,** catalasas, peroxidasas).

- Transferrina (0.**1%), la cual se encuentra normal**mente saturada en **1/3 con hierro.**

La mayor atención con **relación a este tipo de hierro** se ha enfocado **hacia el ERITRÓN,** ya que su estatus de hierro puede **ser fácilmente medible y** constituye la principal fracción **del hierro corporal.**

B. 30% como hierro **de DEPÓSITO (1g):**

- Ferritina (2/3).
- Hemosiderina (1/3).

La mayor porción del hierro corporal **se encuentra** distribuido como hierro haciendo parte de las moléculas de protoporfirina **IX en los complejos de** hemoglobina dentro **de las células rojas (65-70%).** Como la principal función **de la hemoglobina es** transportar oxígeno a los tejidos, de allí **se deriva la** principal importancia del **hierro.**

Cuando existe **un equilibrio entre las pérdidas** diarias de hierro (1 **mg/d) y su absorción** (normalmente 10% de lo que se **ingiere) se dice que hay un** BALANCE adecuado **entre estas dos formas de** distribución del hierro.

En el terreno práctico **se ha puesto el mayor** énfasis en aquellos complejos que contienen **hierro** y que pueden ser medidos cuantitativamente **y que** se ha demostrado están **influenciados directamente** por alteraciones en el **contenido del hierro corporal.** Son ellos:

- Hemoglobina: transporta **el oxígeno a las células.**
- Transferrina: transporta **el hierro a través del** plasma.
- Ferritina: principal forma de depósito del hierro en los tejidos.

Estudios recientes de **disponibilidad del hierro de** los alimentos han demostrado que el hierro del HEM es absorbido bien, pero el hierro no hem se absorbe en general muy pobremente y este último es el hierro que predomina en la dieta de gran cantidad de gente en el mundo. Prueba de ello es el hecho de que la cantidad de hierro que debería ser absorbida cada día para llenar los requerimientos fisiológicos generalmente son muchos menores que aquella presente en la dieta, lo que explica así que la sobrecarga de hierro sea rara y la deficiencia de éste afecte un gran número de personas. En general el hierro es fácil y reversiblemente oxigenado y reducido (Fe +++ = oxidado; Fe ++ = reducido).

Dado que las pérdidas de hierro en el hombre son extremadamente restringidas, los mecanismos de absorción se constituyen en el principal regulador del balance del hierro normalmente.

El contenido diario normal de hierro en la dieta es de 10 a 20 mg, de los cuales sólo se absorbe el 10%, es decir entre 1 y 2 mg. La excreción normal de hierro es igualmente de 1 mg al día. En otras palabras, normalmente se absorbe sólo lo que se elimina. En situaciones patológicas estos mecanismos se alteran. Así, en las deficiencias de hierro la absorción se puede aumentar en un 20 % o más.

La dieta aporta el hierro en dos formas:

- HEM: como hemoglobina y mioglobina, presente principalmente en la carne y derivados.
- NO HEM.

La absorción del hierro HEM no es afectada por ningún factor ni dietético, ni de secreción gastrointestinal. Se absorbe tal cual dentro del anillo porfirínico. El hierro es liberado dentro de las células de la mucosa por la HEM oxigenasa, enzima que abunda en las células intestinales del duodeno.

La absorción del hierro NO HEM, por el contrario se encuentra afectada por una gran cantidad de factores dietéticos y de secreción gastrointestinal que se analizarán posteriormente.

El hierro procedente de la dieta, especialmente el NO HEM, es hierro férrico y debe ser convertido en hierro ferroso a nivel gástrico antes que ocurra su absorción en esta forma (hierro ferroso) a nivel duodenal principalmente. Este papel es llevado a cabo con el concurso muy especial del ácido clorhídrico, el cual convierte el hierro férrico de la dieta en hierro ferroso.

Pero existe además una gran cantidad de factores ó "ligantes" que pueden facilitar ó entorpecer la absorción del hierro. Estos ligantes en general pueden ser:

Material protegido por derechos de autor

- Reductores.
- Oxidantes.

Entre los principales factores que pueden FACILITAR la absorción del hierro podemos citar los siguientes:

A. El ácido clorhídrico: convierte el hierro férrico no hem proveniente de la dieta en hierro ferroso.

B. Ciertas substancias ó ligantes **reductores**, como:

- Ácido ascórbico (ó vitamina "C").
- Ácido cítrico.
- Cisteína.
- Grupos sulfhídricos derivados de proteínas (complejos monoméricos).
- Piruvatos.
- Succinato.
- Fructosa.
- Sorbitol.
- Aminas.
- Aminoácidos
- Ciertos azúcares.

El efecto favorecedor de la absorción del hierro no hem por el ácido ascórbico, se ha demostrado, es **dosis dependiente**.

C. Otros factores: el alcohol, el cual aumenta la absorción del hierro al parecer por estimulación de la secreción gástrica. Además muchos vinos y cervezas contienen cantidades significativas de hierro. Así, es conocida la llamada Siderosis tipo Bantú en negros surafricanos que ingieren grandes cantidades de vino.

D. Parece existir igualmente un factor secretado por el estómago, no identificado y que promueve la absorción del hierro.

Entre los factores que pueden INHIBIR ó DIFICULTAR la absorción del hierro podemos citar los siguientes:

A. El jugo ó secreción pancreática: se refiere a la secreción EXOCRINA. Se encuentra en discusión. Probablemente contiene un material que interfiere con la absorción del hierro y que parece ser el bicarbonato. Esto explica por qué se aumenta la absorción del hierro en la esteatorrea.

B. La gastroferrina: es una glucoproteína de alto peso molecular que es secretada por el estómago y que parece inhibir la absorción del hierro.

C. Ciertas substancias ó ligantes **oxidantes**, como:

- Ácido fítico.
- Carbonato.
- Oxalatos.
- Fosfatos.
- Tannatos.

Se trata de substancias que se combinan con el hierro inorgánico formando complejos inabsorbibles grandes y poliméricos.

D. Ciertos alimentos como el té, por mecanismos no conocidos a la fecha.

E. Agentes quelantes del hierro (como hierro férrico): Ej: EDTA (Acido etilén diamino tetra acético), presente en algunos alimentos como preservativo, y el ácido nitrilotriacético.

F. Otros factores como el trisilicato de magnesio, presente en los antiácidos, que quela el hierro e impide su absorción.

De tal manera que en la absorción del hierro juega papel primordial el tipo de alimento ingerido, es decir, la dieta. Solamente una pequeña porción del hierro en las comidas es absorbido (10%) y esta cantidad varía grandemente, dependiendo de la composición de la dieta. Así, el hierro del huevo es pobremente absorbido. El porcentaje de absorción del hierro de las gramíneas y vegetales es de sólo el 5%, pero su disponibilidad aumenta entre un 10 y 30 % en la presencia de ácido ascórbico ó de carnes.

En el estómago, el hierro ingerido es liberado del alimento por digestión ácido péptica y se une a substancias reductoras de alto peso molecular. El ácido clorhídrico y estos ligantes reductores estabilizan al hierro en forma soluble e impiden la formación de complejos férricos insolubles.

Como puede verse, la absorción del hierro normalmente varía y depende de:

A. La cantidad de hierro en la dieta que aumenta en proporción logarítmica lineal. Así, entre más hierro se ofrezca a la mucosa intestinal más hierro es absorbido.

Material protegido por derechos de autor

B. Disponibilidad del hierro en la dieta para su absorción.

Otros factores, independientes de la dieta que pueden influir en la absorción del hierro son:

A. El tamaño del depósito de hierro que indica el estado de reserva de hierro de un individuo. Este es el principal mecanismo de control. Se encuentra influenciado por los depósitos de hierro y por lo tanto por las necesidades corporales. Así, reservas aumentadas de hierro disminuyen su absorción. En este punto el factor más importante que influye en la absorción del hierro es el contenido de hierro en las células de la mucosa intestinal (ferritina local). Es el llamado "Bloqueo mucoso de GRANICK".

B. La eritropoyesis en la médula ósea: que es un estado dinámico de consumo ó no de hierro corporal. Así, disminuye la absorción del hierro cuando disminuye la eritropoyesis.

C. El número de receptores en los bordes en cepillo de la mucosa y las concentraciones de la transferrina de la mucosa.

D. Otros factores como la motilidad y el estado anatómico y funcional de la mucosa intestinal. Así, en los síndromes de mala absorción, se disminuye la absorción del hierro.

La absorción del hierro en forma ferrosa tiene lugar en el duodeno y en el yeyuno superior, y requiere de un mecanismo activo que necesita energía. El hierro se une a glucoproteínas de superficie (o receptores específicos de la mucosa intestinal para el hierro), situadas en el borde en cepillo de las células intestinales. Luego se dirige al retículo endoplásmico rugoso y a los ribosomas libres (donde forma ferritina) y posteriormente a los vasos de la lámina propia. Pasa luego los espacios intercelulares y el epitelio de la membrana basal y alcanza los vasos sanguíneos. Aquí no intervienen las mitocondrias. Como puede deducirse, la absorción del hierro es REGULADA por la mucosa intestinal, lo que impide que normalmente reservas excesivas de hierro se acumulen. Se sabe actualmente que una proteína, la "transferrina mucosa", liga al hierro presente en forma ferrosa en la luz intestinal y lo transporta a través de los receptores ya mencionados presentes en el borde en cepillo de la mucosa intestinal. Así, la absorción del hierro depende también de la cantidad de esta proteína transportadora, la cual por ejemplo desaparece en el síndrome de mala absorción. La cantidad de esta proteína se encuentra inversamente relacionada con el estado de hierro de depósito individual. Otros metales pesados, se ha demostrado, pueden competir con el hierro en su absorción, tales como el cobalto (Co), el manganeso (Mn), el plomo (Pb), el cadmio (Cd), el plutonio (Plu), etc. Esto tiene importancia sobretodo en casos de anemia por deficiencia de hierro, donde no solamente se aumenta la absorción del hierro, sino la de cualquiera de estos metales en personas expuestas a ellos pudiéndose producir signos de toxicidad en el organismo.

El hierro es transferido a la circulación portal, esto ocurre inicialmente en forma rápida y posteriormente en forma lenta. Además una proporción variable es retenida en la célula intestinal y almacenada como **ferritina**. Esto varía de acuerdo a los depósitos de hierro. El mecanismo por el cual ocurre la entrada de hierro en las células de la mucosa se denomina "**captacion**", y el mecanismo por el cual el hierro pasa de las células de la mucosa a la circulación portal se denomina "**transferencia**". Ahora bien, NO todo el hierro captado es transferido normalmente. En cambio en la hemocromatosis y en la deficiencia de hierro todo el hierro captado sí es transferido. No existe un límite en la captación y transferencia del hierro. Así, se sugiere que la transferencia del hierro varía según la dosis. A altas dosis la transferencia ocurre por simple difusión y a bajas dosis a través de un transportador que parece ser la **transferrina**.

Las pérdidas del hierro endógeno ocurren por diferentes vías:

- Tracto gastrointestinal (heces): los 2/3 = 0.8 mg/d.
- Piel y anexos (por descamación y sudoración): 1/3 = 0.2 mg/d.
- Orina (pérdidas mínimas): menos de 0.1 mg/d.

Por estas tres vías el hierro se pierde por la exfoliación de las células desde la superficie en forma de enzimas intracelulares o de ferritina.

Otras vías de pérdidas del hierro endógeno ocurren en las mujeres por:

- Hemorragias (menstruaciones): aproximadamente 30 cc de sangre. Es decir, 12 a 15 mg de hierro, que equivalen a unas pérdidas de 0.4 a 0.5 mg/día.

Material protegido por derechos de autor

- Embarazo: donde se pierden en promedio 500 mg, es decir, aproximadamente 2 mg/día.

Otras pérdidas menores de hierro extracelular ocurren por: sudor y bilis.

Como puede deducirse, las pérdidas de hierro son diferentes en:

- Hombres: 1 mg/d.
- Mujeres en edad fértil: 1.5 mg/d.
- Embarazo: 2 mg/d.
- En los niños: 0,03 mg/kg. Es decir 3 veces **mayor** que en adultos por kilo y peso corporal. Estas pérdidas suelen aumentar en caso de enfermedad diarreica aguda.

Ahora bien, las pérdidas de hierro suelen variar de acuerdo a los estados patológicos. Así, en la anemia por deficiencia de hierro las pérdidas se **disminuyen** a la mitad diariamente. En las sobrecargas de hierro las pérdidas se duplican y triplican.

En síntesis el balance del hierro depende de su absorción y de los requerimientos de éste. Los requerimientos del hierro en el humano a su vez dependen de las necesidades basales y de las necesidades fisiológicas.

Transferrina (ó siderofilina)

Es la proteína transportadora específica del hierro en el plasma. Se trata de una beta 1 globulina, de forma elipsoidal y con un peso molecular que varía entre los 70.000 y los 95.000 daltons. Consiste en una glucoproteína formada por una cadena simple de polipéptidos que tiene dos sitios activos de unión por el hierro. Estudios recientes han demostrado que existen tres pools de hierro plasmático según estén o no ocupados los sitios de unión por el hierro. Un pool conformado por la llamada **transferrina monoférrica** y otro pool conformado por la llamada **transferrina diférrica**; cada uno de estos pools comportándose en forma diferente y con diferente tasa de recambio. El otro está formado por moléculas de transferrina sin hierro: la **apotransferrina o transferrina apoférrica**. La unión del hierro a la transferrina ocurre al azar, sin embargo la forma monoférrica es mucho **meno**s efectiva que la diférrica para donar el hierro a los tejidos.

La función principal de la transferrina como ya se dijo es la de unir estrechamente el hierro en forma FERRICA, además de unir a otros metales. La transferrina es sintetizada en el sistema retículo endotelial (S.R.E), pero principalmente en el hígado. Tiene una vida media de 8 a 10 días y se encuentra en el plasma saturada con hierro en una tercera parte normalmente. Su rata de producción se encuentra inversamente correlacionada a la cantidad de **ferritina** hepática. La transferrina unida el hierro se une a receptores específicos situados en la membrana de los eritroblastos en la médula ósea.

El paso del complejo transferrina - hierro a las células ocurre en tres etapas así:

A. Adsorción: unión del complejo transferrina hierro a sus receptores celulares de superficie.

B. Fijación: paso en el cual el complejo penetra al interior por el mecanismo de **endocitosis** (o picnocitosis o rofeocitosis).

C. Liberación de la transferrina al plasma: por ataque al lugar de fijación aniónica. De esta manera queda libre el hierro intracelular el cual luego se dirige a las mitocondrias posiblemente ayudado por intermediarios intracelulares y allí es utilizado en la síntesis de la hemoglobina.

Después de liberado de la transferrina, el hierro intracelular es incorporado a un "**fondo común intracelular intercambiable**" de complejos de bajo peso molecular. Pese a su pequeño volumen este fondo común tiene importancia funcional para conservar el equilibrio metabólico dentro de la célula. Al parecer este fondo común es el lugar de acción de la terapéutica de los quelantes. Allí el hierro intracelular tiene dos finalidades:

A. Estimular la síntesis de apoferritina y por lo tanto formar ferritina.
B. Pasar a las mitocondrias para la síntesis del Hem.

DEPÓSITOS DEL HIERRO

El hierro que excede las necesidades funcionales inmediatas es **depositado** en los tejidos en dos formas:

A. Como una fracción difusa, soluble y móvil llamada **ferritina**.
B. Como un agregado insoluble llamado **hemosiderina.**

Material protegido por derechos de autor

El hierro en ambas formas es muy similar en su naturaleza, pero en la ferritina, la proteína (la apoferritina) envuelve al hierro impidiendo su precipitación. Este hierro de depósito en ambas formas puede:

- Permanecer secuestrado por largo tiempo.
- O puede ser regresado rápidamente al pool funcional.

Ferritina

Es una proteína especializada en el depósito del hierro. Tiene la forma de una esfera ahuecada o con una cavidad interna, que constituye la parte proteica denominada apoferritina, y que forma la cubierta que protege al hierro que se encuentra en su interior. En otras palabras, la molécula sin el hierro se denomina apoferritina, con un peso molecular de 430.000 a 480.000 daltons; y la molécula con el hierro se denomina **ferritina**, y tiene un peso molecular de 900.000 daltons. Su vida media es de aproximadamente 50 a 75 horas. Se encuentra presente en grandes concentraciones en el hígado, el bazo, la médula ósea y el músculo esquelético. Pero también ha sido identificada en muchos otros tejidos y en casi todas las células corporales, incluyendo los leucocitos, el plasma e incluso tejidos neoplásicos (como marcador tumoral). La importancia fundamental de la ferritina es la de poder mantener almacenado el hierro en los depósitos. El hierro iónico no unido es tóxico y el hierro es esencial para la vida y debe ser conservado. Por lo tanto, el poder ser almacenado en los tejidos no sólo evita su toxicidad sino que puede ser utilizado cuando el organismo lo requiera. Ahora bien, la ferritina en los tejidos NUNCA está completamente saturada con hierro, permitiendo de esta manera que hierro libre pueda ser incorporado inmediatamente.

La síntesis de la ferritina ocurre en los polirribosomas. El 80 % se sintetiza en los polirribosomas libres y el 20% en los unidos a la membrana celular lo que permite que pueda salir al exterior y especialmente al plasma donde su concentración suele ser muy baja. La síntesis de la ferritina ocurre a partir del hierro. La entrada del hierro a los tejidos produce un estímulo específico para la síntesis de la apoferritina, a partir de la cual se forma la ferritina. El mecanismo por el cual el hierro estimula la síntesis de la apoferritina no ha sido completamente dilucidado. Al parecer actúa a nivel post transcripcional, es decir después de la formación del RNA mensajero. Al parecer existe un reservorio citoplasmático de RNAm de apoferritina que se une a los ribosomas en respuesta al hierro.

Inicialmente la molécula de ferritina se encuentra sin hierro, es decir como apoferritina. El hierro es captado en forma ferrosa (Fe ++) y es oxidado espontáneamente a férrico (Fe +++) dentro de la molécula de ferritina, formando centros nucleares para el crecimiento de microcristales. La ferritina recién formada es inicialmente pobre un hierro, contenido que aumenta con el tiempo. La ferritina se metaboliza y desintegra en los lisosomas y es convertida en hemosiderina ó su hierro puede ser solubilizado e ir de nuevo a otras moléculas de ferritina para depósito ó incorporarse al compartimiento funcional.

El hierro de depósito, bien como ferritina o como hemosiderina, se encuentra completamente disponible hacia el componente de hierro funcional cuando sea requerido, por ejemplo para reemplazar pérdidas por hemorragias. El porcentaje y la cantidad con la cual los depósitos de hierro son movilizados y liberados en el plasma depende de las demandas eritropoyéticas de hierro y del contenido del hierro de depósito.

Hemosiderina

se trata de acúmulos de partículas de ferritina que forman estructuras paracristalinas y masas intracelulares que forman gránulos orgánicos impregnados con óxido férrico y proteínas degradadas. No son homogéneas y son insolubles. Son visibles al microscopio de luz corriente como gránulos intracelulares amarillo dorados con tinción de hematoxilina y eosina, e intensamente azulados con tinción de ferrocianido de potasio ó azul de prusia. Su contenido de hierro es mayor que el que posee la ferritina, aproximadamente un 41%. La hemosiderina se sintetiza al parecer exclusivamente en los LISOSOMAS a partir de la ferritina, aunque no completamente.

Normalmente 2/3 partes del hierro de depósito se almacenan como **ferritina** y una tercera parte lo hace como **hemosiderina**. Es decir que normalmente existe una relación de ferritina a hemosiderina de 1.84:1. En general, a medida que aumenta el contenido de hierro de los tejidos se aumenta la proporción hemosiderina: ferritina. El contenido de la ferritina de los tejidos no aumenta paralelamente con el de la hemosiderina. A medida que aumenta el depósito de hierro se aumenta la hemosiderina y disminuye la ferritina. La

Material protegido por derechos de autor

hemosiderina permite más depósito de hierro por unidad de volumen.

La hemosiderina se encuentra predominantemente en el S.R.E, aún cuando pequeñas cantidades pueden encontrarse en muchos otros tejidos. Esto quiere decir que el hierro de depósito en el S.R.E. se encuentra como hemosiderina principalmente y el hierro de depósito en el parénquima de los tejidos se encuentra como ferritina principalmente. Así por ejemplo, en el hígado la hemosiderina predomina en las células de Kupffer y la ferritina predomina en los hepatocitos.

Podemos deducir que el hierro entonces se almacena a dos niveles: 1. S.R.E: como hemosiderina y, 2. Parénquimas: especialmente el hígado, como ferritina.

Normalmente un balance POSITIVO de hierro conlleva a un aumento paralelo en ambos sitios de depósito. En las enfermedades ocurre sin embargo un depósito selectivo.

Ferritina plasmatica (ó ferritinemia)

Recientemente con el desarrollo de estudios de radioinmunoanálisis altamente sensibles se pudo demostrar la presencia de pequeñas cantidades de ferritina presentes en el plasma de personas normales. Posteriormente se demostró que existe una estrecha relación entre el tamaño de los depósitos de hierro corporales y la concentración de ferritina en el plasma. La ferritina plasmática es secretada por todas las células corporales productoras de ferritina y difiere de la ferritina tisular en que es parcialmente glicosilada y exenta casi totalmente de hierro. De tal manera que la ferritina plasmática NO aumenta el hierro sérico a menos que exista una necrosis hepatocelular. Es considerada en la actualidad como la principal prueba para detectar estados de deficiencia o de sobrecargas de hierro corporal. Cada microgramo de ferritina plasmática por litro equivale a 8 a 10 mg de hierro de depósito ó a 140 microgramos por kilo de hierro de depósito. La ferritina plasmática refleja el TAMAÑO del depósito corporal de hierro. El principal destino de la ferritina plasmática es el HEPATOCITO y no las células eritroides inmaduras.

Etiología

Son muchas las causas que pueden provocar deficiencia de hierro y posteriormente el desarrollo de anemia ferropriva. A continuación enumeraremos las principales:

Nutricional: la sola deficiencia de hierro en los alimentos no es causa de ferropenia en los adultos, pero sí puede producir anemia notable en la lactancia, período en el que las necesidades diarias del mineral no son satisfechas por los productos lácteos, por lo que resulta esencial su suplencia en la alimentación. En la niñez temprana, en la adolescencia y en el embarazo, se aumenta la necesidad diaria y si bien las deficiencias alimentarias pueden ser un factor de influencia, por lo regular no constituye la principal causa de anemia notable. La absorción deficiente de hierro (mala absorción) rara vez causa deficiencia del mineral, excepto en personas a quienes se les ha hecho gastrectomía parcial o que tienen síndromes de mala absorción. En cerca del 50% de los pacientes sometidos a esta cirugía, habrá anemia ferropriva incluso varios años después. Sin embargo, los enfermos de esta categoría pueden absorber fácilmente sales de hierro dadas por vía oral.

De acuerdo a los requerimientos de hierro por el organismo humano según la edad y el sexo, se pueden identificar las etapas de la vida donde hay mayor o menor vulnerabilidad para desarrollar la deficiencia de hierro. Las etapas más vulnerables son los niños menores de 3 años y la mujer durante su época menstrual. Siguen en orden de vulnerabilidad: la época de la pubertad, los niños entre los 3 y 10 años, la mujer menopáusica y finalmente el hombre adulto. La mujer durante el embarazo se separa de este esquema, porque sus necesidades de hierro durante el embarazo llegan a un promedio de 400mg para nutrir al feto y formar nuevos tejidos. Tomando en cuenta que la mujer llega al embarazo con una cantidad de hierro de 100 a 300 mg de reserva, el resto no puede ser proporcionado por la absorción del hierro alimentario, así que ella estará condenada a desarrollar anemia por deficiencia progresiva, de no mediar una dosis diaria y permanente de sales de hierro suficientes para equilibrar el balance de hierro.

Disminución de la absorción: la aquilia gástrica disminuye la absorción del hierro bajo la forma férrica que es la que proviene de los alimentos de origen vegetal, en cambio no afecta la absorción del hierro hemínico, ni de las sales ferrosas. Las enfermedades celíacas (sensibilidad al gluten, sprue tropical y la esteatorrea idiopática), también disminuyen la absorción del hierro, en tal magnitud, que la anemia puede ser el primer signo clínico de la enfermedad. En los niños con deficiencia de hierro

Material protegido por derechos de autor

puede ocurrir que esta deficiencia esté acompañada con mala absorción de este catión. En algunos países, los campesinos practican la geofagia especialmente a través de la ingestión de arcilla, la cual gracias a su sabor ácido tiene gran aceptación. Esas arcillas contienen una resina de intercambio iónico que disminuye la cantidad del hierro alimentario que debe ser absorbido.

Pérdida de sangre

El origen más frecuente de deficiencia de hierro en los adultos es la pérdida de sangre, la cual puede deberse a muy diversas causas. La más común en mujeres entre los 15 y los 45 años de edad son las pérdidas ginecológicas. En los varones adultos y en las posmenopáusicas con anemia ferropriva la primera sospecha debe ser la pérdida crónica por la vía gastrointestinal, la cual puede ser debida a: enfermedad úlcero péptica; hernia hiatal con traumatismo de la mucosa y esofagitis péptica por reflujo gastroesofágico; ingestión de aspirina ó de anti inflamatorios no esteroideos, de glucocorticoides o de preparados de potasio. Mención especial merecen los parásitos intestinales, los cuales provocan pérdida de sangre, sea por ser hematófagos como ocurre con los anquilostomas, o por provocar lesión de la mucosa como es el caso del Trichuris trichura. La pérdida de sangre por los anquilostomas es proporcional al número de parásitos y a la cantidad de huevos por gramo de heces, siendo más voraz el Anquilostoma duodenale. Esa pérdida es tan importante como causa de anemia, que una infección leve de 100 parásitos del tipo Necator americano o 20 del Ancylostoma duodenale es capaz de producir una pérdida de 3 ml de sangre diaria equivalente a una pérdida de 1,4 mg de hierro de la dieta diaria. En algunos casos con infecciones mayores de 1.000 Necator se han registrado pérdidas de más de 100 ml de sangre por día. Otras enfermedades intestinales pueden ocasionar deficiencia de hierro como son: los trastornos inflamatorios del tubo digestivo, las hemorroides, la enfermedad diverticular del colon, los pólipos y las enfermedades neoplásicas. La anemia de los corredores de fondo, según se piensa, se debe también a pérdidas de sangre por la vía gastrointestinal. Las pérdidas por vías respiratoria y urinaria son mucho menos frecuentes.

Otras causas

Como otras causas de pérdida de sangre podemos mencionar la hemoglobinuria paroxística nocturna, donde se registra una pérdida entre 2 y 8 mg de hierro por día; la hemosiderosis pulmonar idiopática, la teleangiectasia hereditaria (enfermedad de Osler Weber Rendú) y más raramente las hemólisis intravasculares por cualquier causa, especialmente por válvulas protésicas cardíacas u otras causas mecánicas.

Existen otras cuatro condiciones que merecen ser mencionadas aparte, como son:

1. El donante de sangre continuo, especialmente el profesional, el cual puede llegar a desarrollar anemia por deficiencia de hierro, ya que una donación de 300 ml de sangre es equivalente a 140 mg de hierro, cantidad que para ser recuperada por la absorción del hierro de la dieta requiere cerca de dos meses, calculando que el sujeto tenga una dieta adecuada y que la absorción del hierro, la cual debe estar aumentada, sea próxima a 3 mg diarios.
2. Esporádicamente, se observan en la clínica pacientes psicopáticos, quienes para llamar la atención de quienes los rodean, se extraen sangre con cierta periodicidad.
3. Las flebotomías frecuentes en sujetos hospitalizados, sobre todo en los niños.
4. Finalmente en la práctica se observan pacientes con anemia por deficiencia de hierro de cierta severidad a quienes no se les encuentra pérdida de sangre importante ni por la clínica ni por métodos de laboratorio, rotulándose en estos casos la anemia como de carácter idiopático ó criptogénico. Es posible que los métodos modernos existentes de absorción de hierro y pérdida de sangre, puedan descartar muchas de esas anemias.

Manifestaciones clinicas

La enfermedad puede manifestarse de muy diversas formas: con una importante depleción de hierro, incluso con anemia moderada, en una persona asintomática; con signos iniciales atribuibles a un proceso oculto; o el paciente que acude al médico por primera vez con molestias inespecíficas atribuibles a la anemia, tales como fatiga, disminución de la tolerancia al ejercicio, debilidad, palpitaciones, irritabilidad y cefalalgia.

Las manifestaciones clínicas son debidas en parte a la anemia y en parte a la falta de hierro tisular: en cuanto a los síntomas y signos por anemia los hallazgos suelen ser inespecíficos e insidiosos y corresponden más al síndrome anémi-

Material protegido por derechos de autor

co que acompaña a la enfermedad, con palidez, fatiga y palpitaciones. La mayoría de las veces es la anemia la que obliga al paciente a solicitar la consulta médica, teniendo en cuenta que por regla general dicha anemia suele ser moderada y se transforma en severa cuando está complicada con otra causa, como la infección por anquilostoma. Al examen físico se encontrará palidez de leve a intensa; efectos cardiovasculares atribuibles a la anemia como soplos sistólicos y en algunos pacientes, insuficiencia cardíaca congestiva. El bazo se encuentra discretamente aumentado en sujetos con anemia severa y de larga duración. La esplenomegalia es debida al incremento en el proceso de destrucción de los glóbulos rojos, demostrado por disminución de la sobrevida eritrocitaria y aumento de la captación del cromio por el bazo, en sujetos a los cuales se les administran sus propios glóbulos rojos marcados con este isótopo radiactivo.

En cuanto a los síntomas y signos por falta de hierro tisular se puede presentar: la pica, o sea el deseo irrefrenable de ingerir sustancias comestibles de escaso o nulo valor nutricional, tales como almidón, hielo, tierra o arcilla, la cual mejora rápidamente con el inicio de la ferroterapia; la glosodinia y la queilitis en los ángulos de la boca. Además se encontrarán los llamados "signos de deficiencia hística de hierro" que correlacionan perfectamente con los niveles bajos de ferritina sérica y que son: la depapilación de los bordes de la lengua y en casos severos con lengua lisa; el cabello seco, quebradizo y fácilmente desprendible, y las uñas delgadas, quebradizas, con onicoquisis (aumento en la estriación longitudinal de las uñas), onicorrexis (aumento en la estriación transversal de las uñas) y en casos avanzados aparece la verdadera coiloniquia (ó uña en cuchara).

Entre otros hallazgos que pueden presentarse en los pacientes con deficiencia de hierro merecen mención especial los siguientes: los niños con anemia ferropriva de larga duración, experimentan cambios en el esqueleto muy semejantes a los observados en las anemias hemolíticas, debido a la expansión de la médula ósea, pudiendo observarse disminución del espesor de las tablas óseas y aumento del tejido esponjoso; el sistema neuromuscular está por lo general poco afectado, pero se pueden presentar dolores neurálgicos, trastornos vasomotores y sensación de frío; por otra parte se puede afectar también el funcionamiento en aquellos tejidos de bajo recambio celular, por lo que estos niños con deficiencia de hierro, con edad inferior a 4 años pueden presentar estados apáticos o de irritabilidad, así como también trastornos para el aprendizaje. En los adultos puede presentarse disfunción de algunos sistemas donde el recambio celular es acelerado, así se ha demostrado tanto en animales como en humanos que la deficiencia de hierro disminuye la capacidad muscular para el trabajo ya que la disfunción de las enzimas oxidativas, especialmente la alfa glicerol fosfatasa, impide la producción de energía celular, aumenta la cantidad de ácido láctico y acelera la fatiga muscular. Es importante señalar que esto ocurre cuando hay deficiencia de oxigenación, tanto por la presencia de la anemia como por la disminución enzimática antes señalada. La fatiga muscular se puede demostrar por pruebas clínicas de ejercicio muscular y en trabajos físicos que requieran fuerte trabajo muscular, como trasportar bultos pesados. La susceptibilidad a las infecciones en pacientes con deficiencia de hierro, ha sido ampliamente demostrada, especialmente por salmonellas y estreptococos. Por otra parte, se ha demostrado en cultivos, que el hierro favorece el crecimiento de las bacterias, y en la clínica que quienes han recibido hierro parenteral para manejo de la anemia por deficiencia de hierro, las infecciones son más frecuentes y severas que aquellos que no han recibido tratamiento.

Recientemente se observó en África, que los sujetos con deficiencia de hierro están más protegidos contra la malaria. Estudios de la respuesta inmunitaria en pacientes con deficiencia de hierro, han demostrado una disminución del porcentaje de los linfocitos T y alteración en su transformación, la mieloperoxidasa de los granulocitos reducida y así su capacidad para destruir los microorganismos.

Se ha observado en asociación con la deficiencia de hierro un aumento en la eliminación urinaria de las catecolaminas, un aumento en la sangre de la fenilalanina y de la adenil tirosina hidroxilasa con disminución de la síntesis del ADN en el hígado. La eliminación de las catecolaminas por la orina está relacionada con alteraciones en la termorregulación, así en los casos donde la deficiencia de hierro se acompaña de anemia severa, los sujetos experimentan una disminución de la temperatura corporal. Se ha sugerido, que durante ese proceso, el sujeto pierde calor y como consecuencia de ello se aumenta el consumo de oxígeno y los niveles de norepinefrina en el plasma.

La biopsia de estómago practicada en anemia por deficiencia de hierro ha demostrado que en el

Material protegido por derechos de autor

75% de los casos se presentan diversos grados de gastritis, acompañada de disminución de la secreción gástrica, además se ha observado en los niños, pero no en los adultos, malabsorción intestinal.

Diagnóstico por el laboratorio

Se deben separar las pruebas de laboratorio entre las que corresponden al diagnóstico de la deficiencia de hierro de aquellas que corresponden a la característica de la anemia.

Entre las primeras, son utilizadas frecuentemente la concentración del hierro plasmático cuyo límite inferior es 60 µg/dL, la capacidad total de saturación de la transferrina por hierro cuyos límites normales son de 300 a 360 µg/dL y el porcentaje de saturación de transferrina obtenida multiplicando por 100 la concentración de hierro plasmático y dividiéndolo por la capacidad total de saturación de transferrina. Este último índice, considerado como el más exacto de los tres, presenta en la deficiencia de hierro niveles entre 15 y 16%. La concentración de porfirina no saturada con hierro (protoporfirina) de los eritrocitos es otra prueba diagnóstica y se encuentra aumentada por encima de 100 µg/dL en pacientes con deficiencia de hierro. Se ha señalado, que tanto el porcentaje de saturación de transferrina como la concentración de protoporfirina miden el grado de deficiencia eritropoyética. En cambio la concentración de ferritina en el plasma mide el grado de depleción tisular de hierro, estableciéndose como límite inferior una concentración ≥ de 12 µg/L. Se utilizan también otras pruebas para medir la deficiencia de hierro, como el número de sideroblastos y la cantidad de hemosiderina en la médula ósea, estando disminuidos en menos de 10% los primeros y disminuida o ausente cualitativamente la segunda. También se puede utilizar la prueba de los receptores de la transferrina, pero infortunadamente pocos son los laboratorios que han estandarizado el procedimiento. Ninguna de las pruebas para la determinación de la deficiencia de hierro es exacta 100%, por lo cual se sugiere practicar más de una prueba de laboratorio, para corregir los errores propios de los métodos y las alteraciones de los resultados provocados por otras causas patológicas. La de mayor ayuda para el diagnóstico es sin lugar a dudas la medición de ferritina plasmática, la cual sólo estará falseada en casos de procesos infecciosos y/o inflamatorios concomitantes.

Con respecto a la característica de la anemia deberá tenerse presente que la anemia en la deficiencia de hierro representa el estado más avanzado de la deficiencia de hierro, ella se inicia como una anemia normocítica normocrómica; luego, después de un descenso aproximadamente de 2g% de hemoglobina y de cierta duración, se inician los cambios morfológicos y de glóbulos rojos caracterizados por microcitosis e hipocromía. Estos últimos se ven reflejados en los índices de concentración de la hemoglobina y tamaño de los glóbulos rojos, así la concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC) se encuentra por debajo de 32%, el promedio del volumen de los glóbulos rojos (MCV) inferior a 85fL, y el promedio de la hemoglobina celular (MCH) menor de 27pg. Los dos últimos índices han tomado recientemente mayor relevancia con la utilización de tecnología electrónica para medir más exactamente la cantidad de glóbulos rojos en la sangre periférica. Es, casualmente, durante la fase de alteración de la morfología de los glóbulos rojos, donde se detecta aumento de la destrucción de los glóbulos rojos.

En la sangre periférica la cantidad de leucocitos y la proporción de granulocitos en la fórmula leucocitaria se encuentra en los límites normales, el número de plaquetas está por regla general aumentado, cerca del doble de lo normal.

Resultados de laboratorio

Cuadro Hemático: la deficiencia incipiente de hierro puede incluir sólo anisocitosis leve, con aumento del ancho de distribución eritrocitaria (RDW ó IDE); pero conforme se manifiesta la anemia profunda aparecen la hipocromía y la microcitosis. La anemia obviamente se hará presente con disminución en las cifras de hemoglobina y hematocrito; el recuento de glóbulos rojos se encontrará falsamente elevado para la anemia del paciente por la microcitosis presente. En caso de anemia más severa es frecuente encontrar poiquilocitosis, microcitos anómalos y células "casi cilíndricas" (en habano), así como los llamados anulocitos que son glóbulos rojos que han perdido la mayoría de su palidez central hasta adquirir la forma de un anillo. El número de reticulocitos suele ser normal y sólo en ocasiones se identifican eritrocitos policromatófilos. También son normales el número y la morfología de los leucocitos. El número de plaquetas también está dentro de lo normal, aunque puede haber trombocitopenia o trombocitosis. Esta última es debida al hiperestímulo medular resultante de la anemia y puede manifestarse con recuentos pla-

Material protegido por derechos de autor

quetarios inclusive superiores al millón de células, pero en estos casos los trombocitos tienen una forma normal y la trombocitosis reactiva muestra resolución con el tratamiento de la deficiencia de hierro.

El ancho de distribución eritrocítica (RDW ó IDE) es un índice de la variación en el volumen eritrocítico. Inicialmente se pensó que este índice se constituiría en un parámetro para diferenciar entre la anemia ferropriva y otras formas de anemia microcítica, lo cual no siempre ocurre. Existen otras entidades en las cuales el RDW puede estar también aumentado por encima del 15%, como ocurre con las hemoglobinopatías, las talasemias, las anemias hemolíticas y a veces en la anemia de las enfermedades crónicas.

Estudio de la médula ósea: en la médula ósea se observa hipercelularidad a expensas de la serie eritroide y la hemosiderina tisular está considerablemente disminuida o ausente. La celularidad total y la proporción entre elementos mieloides y eritroides son variables en la anemia ferropriva. Los cambios en los precursores eritroides también son inespecíficos. Los normoblastos pueden presentar hemoglobinización deficiente, con citoplasma escaso y a menudo vacuolado.

La valoración de las reservas de hierro en la médula ósea puede realizarse de dos maneras:

1. Evaluando la presencia de hemosiderina que se encuentra dentro de las células reticuloendoteliales; en estos casos la hemosiderina se identifica en partículas de médula ósea no teñidas, pero la tinción de hierro por medio de ferrocianuro potásico es más precisa. Cualquier indicio de hierro en almacenamiento descarta prácticamente el diagnóstico de anemia ferropriva. Antes de corroborar que no hay reservas de hierro, el médico debe tener la seguridad de que existen partículas óseas de la médula para la valoración.
   El incremento de las reservas de hierro se observa en personas que reciben frecuentemente trasfusiones y en pacientes con anemia de las enfermedades crónicas en las cuales el hierro almacenado es redistribuido en las células retículo endoteliales, pero no es incorporado en cantidad suficiente en los normoblastos. La reserva de hierro en la médula ósea puede ser un índice inexacto de la cantidad de hierro corporal en algunos estados patológicos, como en la hemocromatosis, en que puede depositarse el hierro en el hígado, y las reservas tener aspecto relativamente normal en la médula ósea. Otros ejemplos de redistribución de hierro corporal son la hemoglobinuria paroxística nocturna, con depósito de hierro en los túbulos renales, y hemosiderosis pulmonar idiopática. Otra posibilidad es que las personas que han recibido complejo de hierro dextrán (o dextrano) pueden mostrar deficiencia del mineral, pero en ellos se tiñe el material no utilizado en la médula ósea.
2. También puede valorarse la presencia de gránulos de hierro dentro de los normoblastos. En la deficiencia de hierro y en la anemia de las enfermedades crónicas, disminuye o falta del todo la incorporación del hierro en los eritrocitos en desarrollo. Son precisamente las reservas de hierro el factor que permitirá diferenciar entre los dos procesos.

Ferritina sérica: además del estudio de la médula ósea, la medición de ferritinemia quizá sea el recurso diagnóstico más útil para corroborar la presencia de anemia ferropriva simple. Sin embargo, en el marco de estados inflamatorios, lesión hepatocelular o cánceres coexistentes, hay que interpretar con cautela estos datos, ya que la ferritina puede encontrarse falsamente normal, pese a la deficiencia de hierro.

La ferritina sérica tiene relación precisa con las reservas totales de hierro corporal y refleja con bastante precisión el que está dentro de las células reticuloendoteliales. Las concentraciones menores a 10µg/L son típicas de la anemia ferropriva; los que exceden de 50µg/L constituyen un dato que va en contra del diagnóstico mencionado, incluso en presencia de inflamación o hepatopatía.

La reposición de hierro modificará los niveles de ferritina sérica. En algunos sujetos con ferropenia y en particular los lactantes, puede absorberse inicialmente más mineral del que se utiliza y haber un incremento rápido en la ferritinemia. Por lo común en adultos que reciben suplementos orales de hierro, se necesitan dos a tres semanas para que la ferritina sérica alcance valores normales. Por ello es importante interrumpir el consumo de hierro durante una semana (como mínimo) antes de medir la ferritinemia, para diagnosticar la situación. Dicho lapso permitirá que la ferritinemia disminuya, porque la pequeña cantidad de hierro de reserva se usa para la eritropoyesis. La administración parenteral del metal aumenta la concentración de ferritina

Material protegido por derechos de autor

sérica en término de 24 horas y los valores altos persisten durante cuatro a seis semanas, como mínimo.

Hierro sérico: este parámetro, por sí solo, no constituye una medida fiable de la deficiencia de hierro. Suele disminuir en esta situación, pero a veces es normal incluso con deficiencia moderada. Las cifras normales van de 50 a 200 µg/dL, y por lo común son mayores en varones que en las mujeres. También se advierte una variación diurna y los valores son de 10 a 40 µg/dL menores en la noche. El hierro sérico frecuentemente disminuye en cánceres, problemas inflamatorios y con la isquemia del miocardio. La cuantificación en sí puede generar muchos resultados positivos falsos. Aumenta durante la quimioterapia y casi siempre después de la suplementación con hierro por vía oral o parenteral. La ingestión de hierro debe interrumpirse durante 24 horas antes de medir su concentración en suero. Después de la administración parenteral, el incremento en esta cifra persiste durante semanas. Es mejor evaluar la concentración sérica de hierro junto con las de ferritina y transferrina, para facilitar la distinción entre la anemia ferropriva y otros cuadros.

Capacidad ligadora de hierro y porcentaje de saturación de la transferrina: la capacidad ligadora de hierro refleja la cantidad total de transferrina activa y disponible en la sangre, que normalmente va de 200 a 450 µg/dL. En la deficiencia del hierro a menudo se identifica un incremento en la capacidad de unión con el mineral.

En cualquier momento, en un adulto normal, cerca de 33% de los sitios de unión a la transferrina están ocupados por hierro. Los valores del porcentaje de saturación de la transferrina menores de 15% son congruentes con la anemia ferropriva, aunque no confirman su presencia. En la anemia de las enfermedades crónicas, el hierro y la capacidad de unión a él son menores, como lo es también el porcentaje de saturación de la transferrina; en dichos casos las concentraciones bajas de hierro en el suero son causados por la disminución en la movilización del mineral de las células reticuloendoteliales al plasma. Los valores bajos de la transferrina pueden deberse a una mayor degradación y no a disminución de su síntesis.

En los casos de deficiencia incipiente de hierro los parámetros mencionados pueden ser normales a pesar de que falten reservas, como lo refleja la cifra de ferritina sérica.

Protoporfirina eritrocítica libre (FEP): la reacción final en la síntesis del hem comprende la incorporación del hierro en el anillo protoporfirínico; dicha reacción es catalizada por la enzima ferroquelatasa en la membrana interna de la mitocondria del normoblasto. Las concentraciones de FEP miden la cantidad de protoporfirina no incorporada en el hem. Es útil para distinguir entre trastornos en la síntesis del hem (como ferropenia, anemia de las enfermedades crónicas, anemia sideroblástica e intoxicación por plomo) y las anomalías en la síntesis de la globina (como talasemias). En niños es más útil para la investigación primaria de deficiencia de hierro o intoxicación por plomo.

Receptores de transferrina sérica: se trata de una nueva medición en pacientes con deficiencia de hierro. Consiste en la cuantificación de los receptores de transferrina sérica, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor. Las flebotomías repetidas en voluntarios normales pueden inducir un estado ferropénico, con aumento en los receptores de transferrina sérica. Durante la depleción de las reservas de hierro, los receptores de transferrina sérica son normales, con disminución de la ferritina sérica. Con flebotomías persistentes, después de la depleción de las reservas se ha demostrado que aumentan los receptores de transferrina sérica, lo cual tiene relación con la intensidad de la deficiencia de hierro, en cuanto que la ferritina sérica alcanzaría su nadir o punto más bajo. Se deduce que dicho estudio permitirá medir la deficiencia de hierro tisular, aunque no se ha documentado su utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia del mineral.

Diagnóstico diferencial

La causa patológica más frecuente de confusión con respecto al diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro, es la talasemia menor, confusión que determina con cierta frecuencia, tratamiento con sales de hierro de uno o más años a pacientes con esa anormalidad. Bastaría en este caso concreto, ordenar las pruebas de laboratorio diagnósticas de deficiencia de hierro y una electroforesis de hemoglobina, para separar esas dos entidades clínicas.

Los procesos crónicos tales como las infecciones bacterianas y fúngicas, las inflamaciones

Material protegido por derechos de autor

no infecciosas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, quemadura, trauma, etc.) y las enfermedades neoplásicas, pueden provocar anemia con alteraciones de las pruebas por deficiencia de hierro, dificultando su completa separación de una verdadera deficiencia de hierro. En estos casos, hay alteración del metabolismo del hierro, pero no debido a deficiencia de este catión, sino a trastornos en su circulación interna. Así, estos sujetos tienen unos depósitos tisulares de hierro normales o aumentados, pero dicho hierro no se libera adecuadamente para ser transportando por la transferrina a la médula ósea para la síntesis de la hemoglobina. Debido a esas alteraciones hay disminución de la concentración de hierro en el plasma y se puede observar disminución del porcentaje de saturación de la transferrina. Igualmente, como a los glóbulos rojos de la médula ósea no les llega suficiente hierro, se aumenta también la concentración de la protoporfirina de los glóbulos rojos. La medición de la concentración de ferritina en el suero es diagnóstica, ya que en dichos casos se encuentra aumentada o normal. Además los valores de los receptores de la transferrina no se alteran en estas condiciones patológicas.

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de deficiencia de hierro, el paso más importante es tratar de identificar el trastorno de base ó primario que originó la deficiencia de hierro. Mientras se realizan los estudios respectivos ó luego de identificar la enfermedad primaria se debe iniciar la reposición del mineral. La transfusión de glóbulos rojos sólo se indicará si el paciente presenta signos de hipoxia tisular, teniendo en cuenta que su efecto terapéutico es transitorio. Debe preferirse como tratamiento inicial la ingestión de sales de hierro, con lo cual se logra la restauración gradual de la función hematopoyética normal. Constituye la forma más inocua y menos costosa de reposición y suele ser bien tolerada. Para sujetos que no absorben adecuadamente el hierro por vía oral o que no lo toleran definitivamente, se cuenta con preparados parenterales, sin embargo el pequeño riesgo de anafilaxia y otros efectos adversos hacen que estos últimos preparados sean menos aceptables como tratamiento de primera línea.

La solubilidad de las sales de hierro es la condición indispensable para que el hierro se absorba adecuadamente, siendo mejor la absorción en la forma ferrosa que en la férrica. Su porcentaje de absorción disminuye progresivamente en relación de la dosis empleada, de ahí la recomendación de administrar la dosis diaria en dos o tres tomas. En el inicio del tratamiento y en casos con anemia severa, la absorción es alta, del orden del 10-20%, luego en la medida que se van corrigiendo las cifras de la hemoglobina sanguínea, la absorción disminuye a cerca del 5%. Cuando las concentraciones de hemoglobina son muy bajas, menos de 10 g %, la mayor parte del hierro absorbido, 80 a 90%, es utilizado por la serie eritroblástica de la médula ósea para sintetizar hemoglobina; en cambio, cuando la concentración de hemoglobina se encuentra en las vecindades de 11 g%, parte del hierro absorbido pasa por los depósitos a los tejidos. Debido a la limitación de la eritropoyesis, no hay diferencia en cuanto al tiempo de corrección de la anemia, utilizando la vía oral o parenteral.

Debe preferirse siempre la vía oral ya que está exenta de riesgos, es más económica y fácil de administrar. La dosis oral de hierro elemental bajo la forma de sal soluble varía entre 100 y 200 mg diarios la cual puede ser administrada en una o más dosis. Si bien es verdad que al aumentar las dosis disminuye el porcentaje de absorción, la cantidad total de hierro absorbido es mayor; sin embargo, la tolerancia del tracto gastrointestinal a las dosis altas de sales de hierro y a la saturación de la apoferritina disminuye, por lo que se recomienda administrar las sales de hierro en varias dosis diarias, iniciando a bajas dosis con aumento progresivo de las mismas. Se ha establecido que con el tratamiento se aumentan las concentraciones de hemoglobina en cerca de 2 g% cada tres semanas. Cuando los pacientes han alcanzado la cifra normal de hemoglobina, las reservas de hierro se encuentran todavía muy bajas por lo cual se debe continuar el tratamiento por dos o tres meses más.

Hay muchos estudios en los cuales se señalan las bondades de determinados preparados de hierro en cuanto a su eficiencia y reducción de las reacciones secundarias. Se han citado entre otras sales ferrosas: el sulfato, el succinato, el lactato, el glutamato, el gluconato, el fumarato y el pirofosfato, y entre las sales férricas: el citrato y el versanato; sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en darle más relevancia al sulfato ferroso, especialmente en campañas nacionales, debido a su bajo precio y por no existir una diferencia clara con los otros preparados en cuanto a eficiencia y tolerancia.

Material protegido por derechos de autor

Preparados de hierro ingeribles: la ingestión de hierro en los alimentos no alcanza a suplir las deficiencias tisulares debido a una muy baja biodisponibilidad del mineral en esa forma. En cambio, se absorben mejor las sales, especialmente en la forma ferrosa. En promedio, el individuo, absorbe unos 30 mg de hierro si recibe diariamente 180 mg de la forma elemental. De este modo, para una máxima absorción, una dosis estándar sería 60 mg de hierro elemental tres veces al día (lo que se consigue con 3 tabletas al día de 200 mg de hierro), entre las comidas. Los preparados con capa entérica suelen ser ineficaces debido a que no permiten la liberación del hierro en el medio ácido del estómago, además hay al presente muy pocos datos en pro de que con los preparados mencionados se disminuyan los efectos adversos. Las tabletas de combinación contienen sustancias que tal vez mejoren un poco la absorción, pero esto no justifica su alto precio.

En el 15 a 20% de las personas que reciben suplementos orales de hierro aparecen efectos gastrointestinales adversos, tales como náuseas, cólicos, molestias epigástricas, estreñimiento o diarrea, que al aparecer dependen de la dosis. Para aminorar a un nivel tolerable los efectos adversos se recomienda iniciar en bajas dosis la ingesta del hierro, empezando con media tableta y aumentando progresivamente la dosis cada 7 a 10 días hasta llegar a la dosis plena del adulto que son 3 tabletas al día. Debe preferirse la administración con el estómago vacío, sin embargo si se quieren disminuir los efectos colaterales gastrointestinales puede administrarse luego de las comidas. Los preparados de liberación controlada tienen una menor frecuencia de efectos gastrointestinales adversos, pero resultan ser más costosos. En un estudio se demostró que la absorción no disminuye si se administra el sulfato ferroso en dicha forma. No se recomienda el uso concomitante de antiácidos, pues ellos pueden inhibir la absorción de hierro, al aumentar el pH gástrico.

Recientemente se dispone del hierro polimaltosado no iónico que tiene como ventajas su excelente tolerabilidad y que su absorción no se ve afectada por los alimentos así que puede ser suministrado luego de su ingesta. Tiene como desventaja el costo.

La respuesta al tratamiento puede apreciarse desde la primera semana y se manifiesta por reticulocitosis que generalmente no es mayor al 10% de los niveles iniciales basales. La anemia suele corregirse en un término de unas seis semanas. Sin embargo, la mejoría de los depósitos de hierro, en promedio, requiere de por lo menos unos cuatro a seis meses, ya que ocurre una disminución en la absorción del hierro después de corregir la anemia y de controlar la causa o causas de las pérdidas del mineral, como ocurre con las menstruaciones. Como cabría esperar, los valores de ferritina sérica deben normalizarse al corregirse las reservas del mineral.

La no respuesta al tratamiento puede deberse a múltiples factores, siendo el más frecuente el incumplimiento de las órdenes médicas por intolerancia gástrica. Si se tiene la certeza de que el sujeto cumple con el régimen instaurado, habría que reconsiderar el diagnóstico de deficiencia de hierro y buscar otras causas de la anemia. Por otra parte, puede ocurrir que la dosis del mineral no alcance a compensar las pérdidas; si la dosis máxima tolerada no basta, es necesaria la administración parenteral. Otra probabilidad para que no se presente la respuesta esperada es que no se haya corregido la enfermedad de base que ocasionó la deficiencia del hierro; o que el paciente curse con una enfermedad crónica concomitante; o que curse con una anemia dimórfica (es decir, con otras deficiencias vitamínicas). Por último es probable que el paciente curse con malabsorción la cual rara vez causa deficiencia de hierro, como mencionamos, excepto en personas con gastrectomía parcial o que tienen síndromes de absorción deficiente, aunque las sales de hierro suelen ser eficaces en dichos cuadros.

Administración parenteral de hierro: la administración de compuestos de hierro por vía parenteral debe hacerse con mayor precaución, debido a que un exceso en la concentración del mismo en los tejidos puede producir efectos indeseables. Además, la aparición de fenómenos de intolerancia suelen ser mucho más graves que los administrados por vía oral. Se han ensayado muchos preparados de hierro, algunos han sido descontinuados debido a su alta toxicidad, y los que se utilizan más actualmente son: el hierro dextrán, el polimaltosado férrico y el complejo de hierro-sorbitol-ácido cítrico. De estos productos, sólo el hierro dextrán se utiliza por vía endovenosa y su administración puede provocar en sujetos sensibles: cefalea, lipotimia, enrojecimiento de la cara, náuseas, vómitos, tromboflebitis en el sitio de la inyección, broncoespasmo, shock y paro cardíaco (en algunos casos descri-

Material protegido por derechos de autor

tos). La inyección intramuscular de los preparados de hierro puede ocasionar fiebre, adenitis regional en el sitio de la inyección y los síntomas señalados al utilizar la vía endovenosa. Para evitar estos inconvenientes se recomienda inicialmente una pequeña dosis y esperar por 5 minutos antes de aplicar la dosis total. Los síntomas provocados por la administración endovenosa, no se presentan o se mitigan considerablemente, cuando se inyectan 50 mg de hierro dextrán diluido en 500 ml de solución salina o glucofisiológica, teniendo la precaución de administrarlo lentamente al comienzo.

La utilización del hierro parenteral está indicada en los siguientes casos: trastornos de malabsorción, intolerancia a los preparados ingeribles, enfermedad inflamatoria intestinal y/o colónica, cirugías Bilroth II, pérdidas de hierro que excedan de la reposición máxima por vía oral y en casos que se desee obtener una respuesta rápida. Por lo demás, su uso no es justificable, dada su posible toxicidad.

Se encuentra completamente contraindicado su uso en casos de: dudas en el diagnóstico, ingestión reciente de hierro oral, procesos infecciosos en curso y en pacientes con antecedentes alérgicos. Debe recordarse que la presencia de anafilaxis luego de su uso suele ocurrir cuando la transferrina se encuentra saturada con hierro como ocurre en pacientes con anemia de enfermedad crónica o que vienen recibiendo hierro oral.

El complejo de hierro dextrán constituye el único preparado de hierro disponible en el comercio. Se le expende en forma de 50 mg de hierro elemental por mililitro y puede aplicarse por vía intramuscular o intravenosa. La inyección intramuscular se absorbe lentamente y su biodisponibilidad es de sólo 70%; además, produce dolor y manchas locales en la piel, las cuales pueden durar varios años. Por esto, la administración intravenosa constituye la técnica preferida pese a no estar aceptada por la FDA americana, pero debe ser administrado hospitalariamente y con disponibilidad inmediata de un equipo de reanimación y arsenal terapéutico antianafiláctico. Para el cálculo de la dosis por vía I.V se utiliza la siguiente fórmula:

Mg de hierro a suministrar = Déficit de Hemoglobina x peso del paciente en kilos x 3.

El déficit de hemoglobina se calcula restándole a la hemoglobina ideal para la edad la hemoglobina real del paciente. La hemoglobina ideal se refiere a la concentración de hemoglobina normal según la edad del paciente.

La dosis total se diluye en 1000 cc de solución salina normal y se administra en 4 a 6 horas, sin pasar de 2 gramos en 1.000 cc de líquidos.

Para el uso I.M se utiliza el hierro dextrán calculando la dosis con la siguiente fórmula:

Cantidad total de hierro requerido = (Déficit de hemoglobina / 100) x (Volumen sanguíneo) x 3.4 x 1.5

El volumen sanguíneo equivale a 80 cc x Kilo de peso corporal.

Los 3.4 se refieren a los mg de hierro que se requieren para la síntesis de 1 gramo de hemoglobina, y el 1.5 se refiere a la constante utilizada para sumar los depósitos de hierro.

Se recomienda aplicar media ampolla I.M profunda los dos primeros días como dosis de prueba. Si aparece algún tipo de reacción no se deberá continuar su aplicación. Luego se seguirá aplicando 1 ampolla I.M profunda interdiaria hasta completar el número total de ampollas. Deberá aplicarse I.M profunda, con buen masaje postadministración y rotando siempre el sitio de aplicación.

Como efectos colaterales aparte de la anafilaxia pueden presentarse artralgias, fiebre, hipotensión, mialgias, cefalalgia, dolor abdominal, molestias gastrointestinales, linfadenopatía, urticaria y derrame pleural. Entre los efectos adversos más raros están pleocitosis de líquido cefalorraquídeo, pancitopenia y exacerbación de cuadros artríticos. Por el uso I.M se han citado tatuajes y sarcomas.

No todo el hierro administrado por vía parenteral se utiliza para la síntesis de la hemoglobina, una parte permanece dentro de las células del sistema mononuclear fagocítico, aún en casos de recidiva de la anemia tratada.

Prevención

La forma más racional de prevenir la carencia de hierro, especialmente en niños, sería mediante el establecimiento de regímenes alimentarios ricos en hierro hemínico, el cual se absorbe 3-4 veces mejor que el hierro no hemínico, así como de alimentos que favorezcan la absorción del hierro de los vegetales. Esta medida, aunque es válida, es muy difícil de llevar a la práctica ya que los regímenes alimentarios de una población forman parte de su patrón cultural, así como de la producción de alimentos de la región. Una segunda fórmula podría

Material protegido por derechos de autor

ser, mejorar la absorción del mineral de los alimentos agregándoles sustancias que favorezcan la absorción del hierro no hemínico presente en los alimentos vegetales. En este caso, el ácido ascórbico es el más adecuado, ya que mejora la absorción del hierro en forma proporcional a la cantidad administrada. Sin embargo, esta sustancia tiene como desventajas, su alto costo y su oxidación e inactivación cuando los alimentos son sometidos a altas temperaturas durante su cocción. La suplementación de hierro a los segmentos de la población más vulnerable a la carencia de hierro podría ser también otra alternativa. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que esta medida requiere la máxima colaboración por parte de la población y en forma constante, cualidades que infortunadamente no se dispone en los grupos más afectados; además, el programa es costoso por la vigilancia permanente que hay que llevar a cabo durante todo el tiempo que éste dure.

LECTURAS RECOMENDADAS

Branda RF. Anemia Ferropriva. En Secretos de la Hematología y Oncología. Wood M.E. 2° Edición. McGraw-Hill Interamericana. 2000: 37-41.

Hillman R.S and Ault KA. Iron deficiency Anemia. En Hematology in Clinical Practice. A guide to diagnosis and management. McGraw – Hill, Inc. 1995: 72-85.

Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. En Clinical Hematology. Wintrobe's. Ninth Edition. Lea & Febiger. Philadelphia-London. 1993: 808-839.

Massey AC. Microcytic anemia: Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. Med. Clin. North. Am. 1992; 76: 549-566.

McKenzie SB. Metabolismo del hierro y Anemia por deficiencia de hierro. En Hematología clínica. 2° Edición. Editorial El Manual Moderno. México, D.F. 2000: 147- 162.

Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. New Eng. Journal Med. 1993: 329: 190-198.

Punnonen K, Irjala K and Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood. 1997; 89: 1052 – 1057.

Swain RA, Kaplan B and Montgomery E. Iron deficiency anemia: When is parenteral theraphy warranted ?. Postgrad.Med. 1996; 100: 181-193.

Material protegido por derechos de autor

Anemias megaloblásticas por deficiencia de ácido fólico

5

Dr. José Domingo Torres Hernández

GENERALIDADES

El término ácido fólico se usa para referirse a un compuesto químico específico, el ácido pteroilglutámico, y como denominación genérica de sustancias similares. Para englobarlos se prefiere la designación folatos, que deriva del latín *folia* u hoja pues su mayor fuente son las hojas verdes. Los folatos son un grupo de sustancias que pertenecen al complejo de vitaminas B, hidrosolubles, necesarias para las reacciones metabólicas que involucran transferencia de fragmentos de carbono de un compuesto a otro.

Química

El ácido pteroilglutámico está compuesto por tres residuos: una molécula de pteridina, una molécula de para-aminobenzoíco y una molécula de ácido glutámico (Figura 5-1). Para que sea bioquímicamente activo, el ácido pteroilglutámico debe ser reducido a tetrahidrofolato (H_4F) por la enzíma dihidrofolatoreductasa en dos pasos: inicialmente se forma el dihidrofolato (H_2F) y luego el H_4F que es el mismo ácido pteroilglutámico más cuatro átomos de hidrógeno. Los fragmentos de carbono que serán transferidos a otros compuestos se unen al H_4F conformando los derivados formil, formimino, metenil, metilén y metil H_4F.

Fuentes

Los folatos, sintetizados por los vegetales superiores y los microorganismos, se distribuyen en muchos alimentos. Las concentraciones más altas de folato se encuentran en los vegetales de hoja, la levadura y órganos como el hígado y el riñón. Las fuentes vegetales más ricas son las espinacas, espárragos, brócoli, lechuga y coles que contienen más de 1 mg por 100 g de peso seco. Entre las frutas, el limón y el banano son las que poseen mayor cantidad de folatos. La leche materna y de vaca contienen folatos pero la de cabra no. Como el folato es termolábil, la cocción de sustancias ricas en folatos en grandes cantidades de agua o por tiempo prolongado causa pérdidas importantes en porcentajes que oscilan entre el cincuenta y el noventa por ciento.

Una dieta diaria promedio contiene 400-600 mg de folatos pero varía de acuerdo con el nivel socioeconómico y los hábitos culturales alimenticios. En un adulto normal, el requerimiento diario mínimo es de 50-100 µg. Se calcula que por lo menos un 10% de la población, aún de países desarrollados, pueden tener reservas subóptimas de folatos y subgrupos de la población especialmente vulnerables como los adolescentes, ancianos y embarazadas, pueden ser deficientes en folatos hasta en un 50%.

Absorción

El yeyuno proximal es el principal sitio de absorción del folato pero el duodeno y el íleon pueden asumir esta función. Los folatos naturales de la dieta en su mayoría son poliglutamatos los cuales deben ser convertidos a monoglutamatos para su adecuada absorción mediante las enzimas folato hidrolasa (conjugasas) presentes en el lumen intestinal (Figura 5-2).

La absorción es un proceso activo y rápido de tal manera que el 80% de una dosis de folato se absorbe al cabo de la primera hora después de suministrada y requiere de un mecanismo mediado por un transportador. En la célula intestinal el folato monoglutamato absorbido es reducido y unido a un fragmento de carbono, generalmente el grupo metilo,

Material protegido por derechos de autor

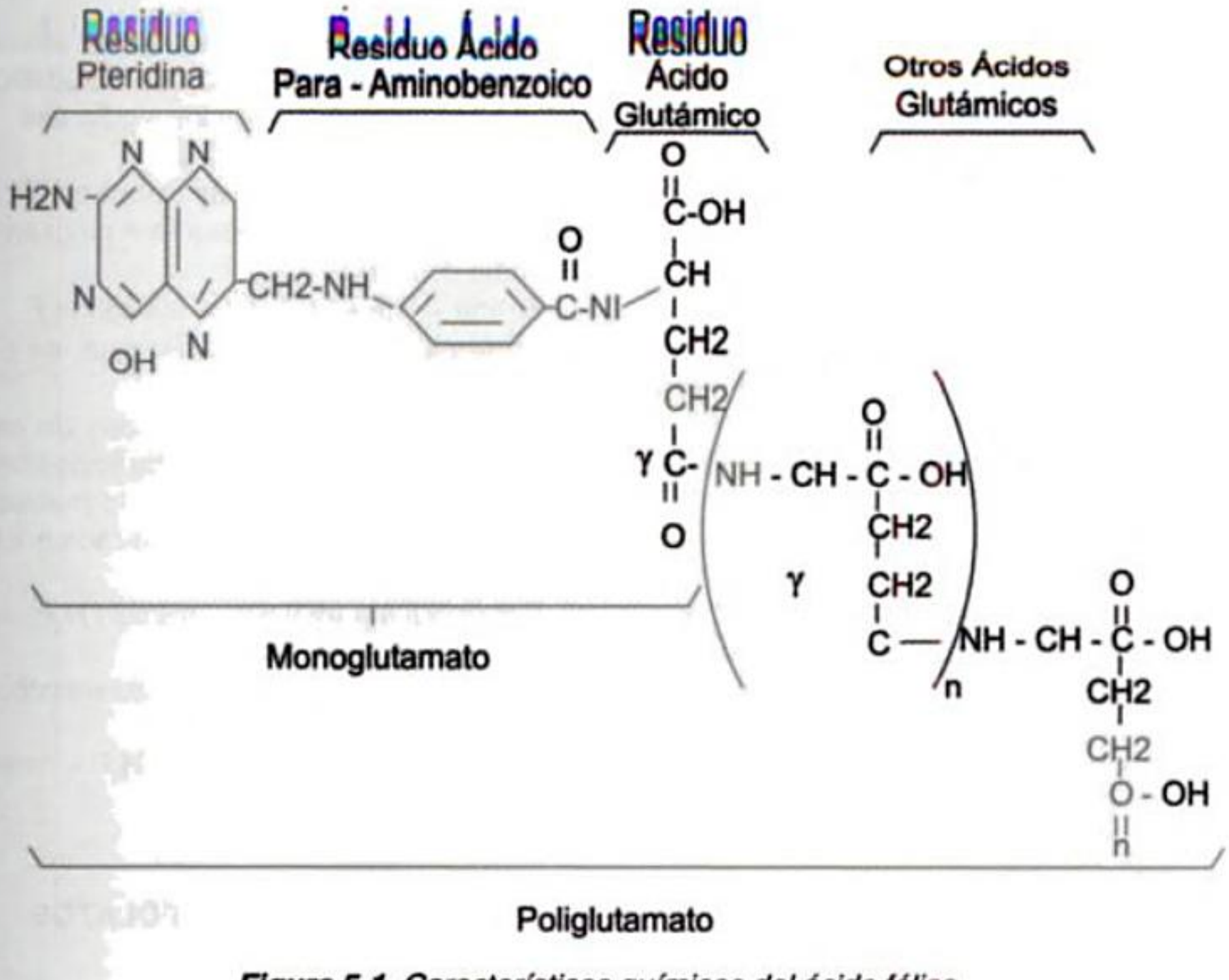


Figura 5-1. *Características químicas del ácido fólico.*

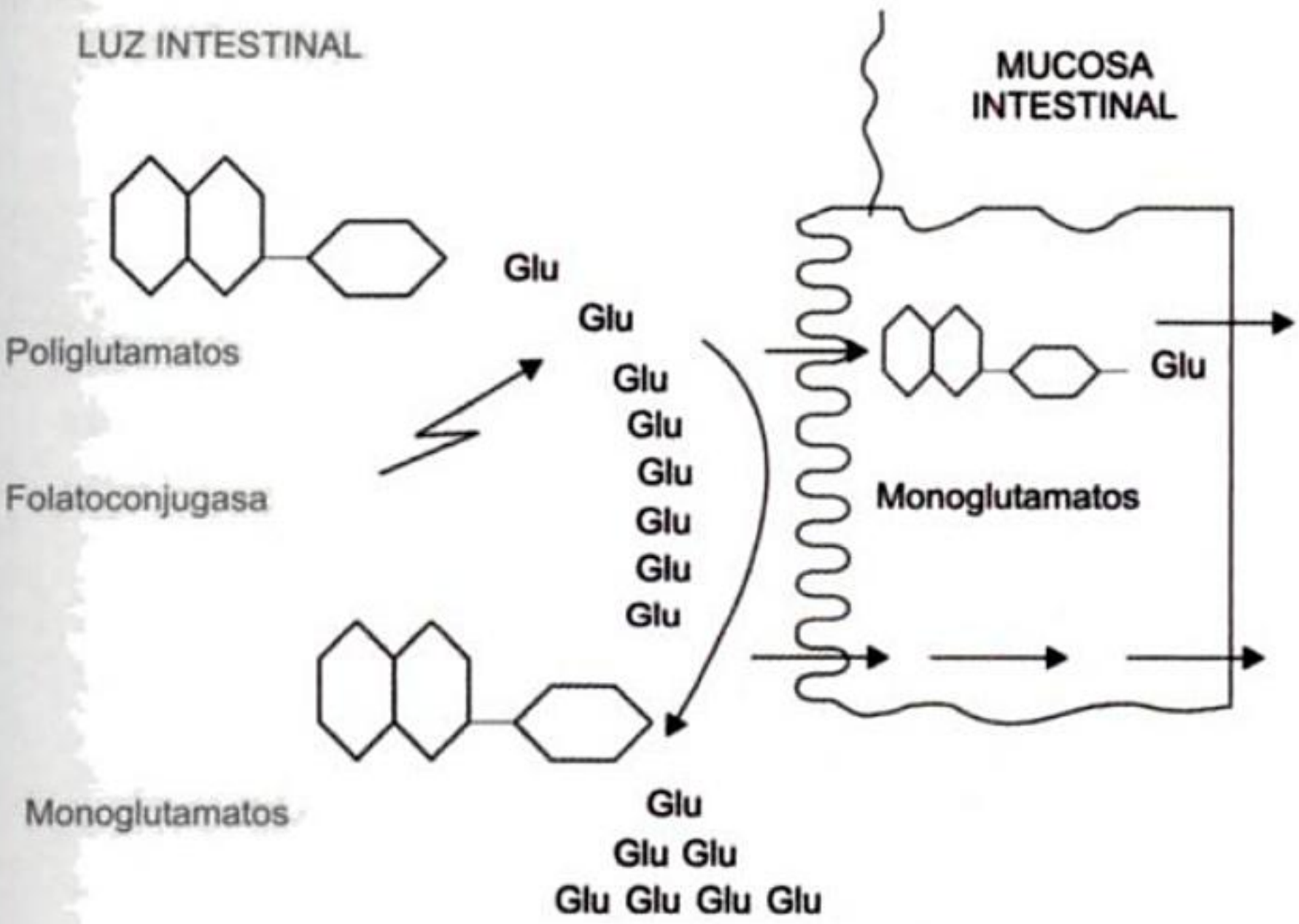


Figura 5-2. *Absorción y transporte del ácido fólico en el intestino*

Material protegido por derechos de autor

formándose el metil H_4F que es la forma como circula en la sangre. En los tejidos el folato es captado por receptores específicos de alta afinidad presentes en la membrana celular. Una vez internalizado, los folatos son retenidos dentro de la células por poliglutamilación y por un grupo de proteínas fijadoras de folatos. La forma principal de la vitamina tanto en los tejidos como en la sangre es el metil H_4F.

El contenido total del organismo oscila entre 5 y 10 mg de folato. Los folatos se excretan principalmente por el riñón pero se registra pérdidas a través del sudor y la saliva.

Los folatos efectúan circulación enterohepática. El folato absorbido se convierte en metil FH4; en los hepatocitos una porción se transforma en poliglutamato, pero gran parte del monoglutamato se excreta en la bilis y pasa al intestino desde donde podría volver a incorporarse.

Los eritrocitos poseen abundante cantidad de folato. La concentración eritrocitaria de folato se correlaciona con la hepática; en consecuencia, tiende a traducir la magnitud de los depósitos.

Funciones y metabolismo

El H_4F es un intermediario en reacciones que involucran la transferencia de unidades de carbono desde un compuesto donador a otro aceptor. Los sistemas metabólicos de tejidos animales que requieren ácido fólico como coenzimas se esquematizan en la figura 5-3 y son los siguientes:

1. En la interconversión de serina y glicina, se origina metilén H_4F y requiere piridoxalfosfato como cofactor:
   Serina + $H_4F \leftrightarrow$ Glicina + metilén H_4F
2. En el catabolismo de la histidina, se produce formimino H_4F + glutamato.
3. En la transferencia de unidades de carbono, fundamental para la síntesis de ácidos nucleicos (DNA), la más importante es la metilación de deoxiuridilato a timidilato catalizada por la enzima timidilato sintetasa:
   Deoxiuridilato (dUMP) + metilén $H_4F \rightarrow H_2F$ + deoxitimidilato (dTMP).
4. En la síntesis de metionina, requiere cobalamina como cofactor:
   Homocisteína + metil $H_4F \rightarrow H_4F$ + metionina
5. En la síntesis de purinas.

DEFICIENCIA DE FOLATOS

Etiología

La deficiencia de folatos es causada por: 1) ingestión disminuida debida a malnutrición, 2) absorción

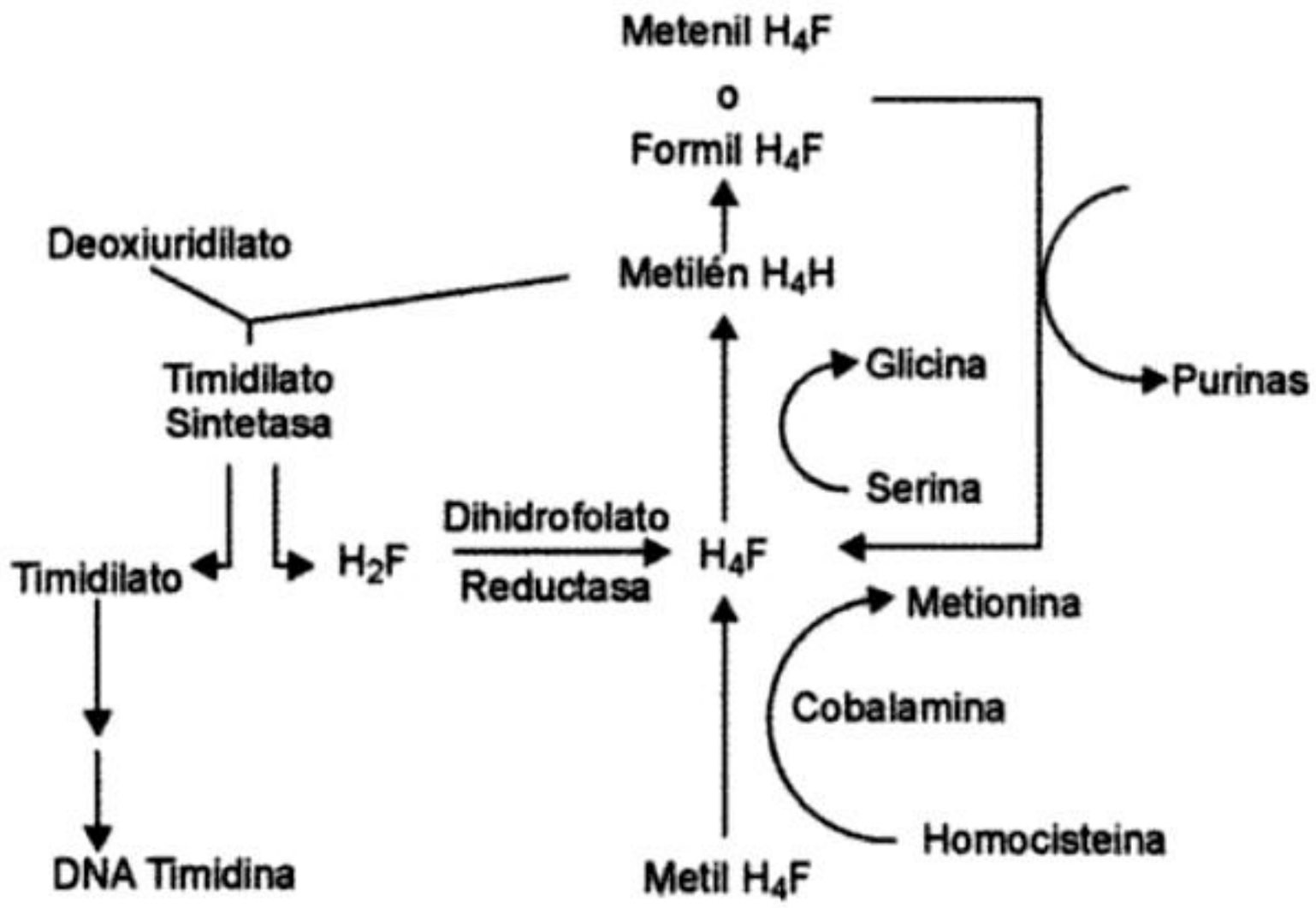


Figura 5-3. *Reacciones bioquímicas de los folatos y su relación con la vitamina B12 H_4F tetrahidrofolato, H_2F dihidrofolato.*

Material protegido por derechos de autor

disminuida, 3) requerimientos aumentados y 4) inhibición del metabolismo. En la tabla 5-1 se enumeran las principales causas de deficiencia de ácido fólico.

Malnutrición

Déficit dietético: la dieta inadecuada es la principal causa de deficiencia de folatos. Los grupos de la población más vulnerables a la malnutrición son aquellos deprimidos económicamente, los ancianos, los alcohólicos y pacientes con enfermedad crónica anorexiante. Debido a que las reservas de folatos son bajas, la deficiencia se desarrolla en 2-4 meses o más agudamente si son expuestos a eventos que incrementan en forma importante las necesidades como infecciones severas o embarazo. Además de la pobreza absoluta influyen los hábitos alimentarios, la cocción de los alimentos por períodos prolongados y con abundante cantidad de agua. La deficiencia de folatos también puede ocurrir durante la hiperalimentación parenteral si no se formulan suplementos, y en la hemodiálisis, por pérdidas en el líquido de diálisis asociadas a ingesta inadecuada por la anorexia que produce la insuficiencia renal crónica.

I.	Deficiencias nutricionales
	- Pobreza
	- Métodos de cocción prolongados
	- Malos hábitos culturales
	- Alcoholismo
II.	Malabsorción
	- Enfermedad celíaca
	- Sprue tropical
	- Síndrome de asa ciega
	- Lesiones infiltrativas benignas o malignas del intestino delgado
	- Drogas que inducen malabsorción (hidantoínas, anticonceptivos)
III.	Aumento de las necesidades
	- Embarazo
	- Crecimiento(infancia)
	- Anemias hemolíticas
	- Tumores
	- Hipertiroidismo
IV.	Inhibidores del metabolismo de los folatos
	- Antagonistas del ácido fólico
	- Alcoholismo
	- Deficiencia de vitamina B12
	- Enfermedades hepáticas
	- Deficiencia de vitamina C
V.	Aumento de las pérdidas
	- Deficiencia de vitamina B12 (pérdida de folatos en la orina y la bilis)

Tabla 5-1. *Clasificación etiológica de las deficiencias de ácido fólico.*

Alcoholismo: los alcohólicos con frecuencia desarrollan deficiencia de folatos porque su principal fuente calórica son las bebidas alcohólicas. Mientras las destiladas son desprovistas virtualmente de ácido fólico, el vino y la cerveza no contienen suficiente vitamina para satisfacer los requerimientos diarios. Además el alcohol puede interferir con el metabolismo, la circulación enterohepática y la absorción de los folatos. También ejerce un efecto tóxico inhibidor directo sobre la eritropoyesis . Debe tenerse en cuenta que cuando el alcohólico presenta hepatopatía asociada la causa de la anemia es multifactorial incluyendo además el hiperesplenismo, cierto grado de hemólisis secundaria a las alteraciones hepáticas y la deficiencia de hierro por pérdidas crónicas gastrointestinales de sangre que enmascara la macrocitosis propia de la deficiencia de folatos.

Malabsorción

Sprue no tropical: incluye la enfermedad celíaca de la infancia. Se ha denominado enteropatía inducida por el gluten (fracción proteica del trigo) porque los pacientes exhiben sensibilidad intestinal anormal a éste. El mecanismo de la sensibilidad al gluten es incierto pero se cree que exista una predisposición genética heredable y transmisible, y la lesión intestinal probablemente sea mediada por mecanismos autoinmunes.

Los pacientes se presentan en su mayoría con síndrome de malabsorción caracterizado por pérdida de peso, distensión y malestar abdominal, indigestión, diarrea intermitente o continua, fétida y espumosa con características esteatorreícas además de glositis y anemia porque se registra deficiencia conjunta de folatos, hierro y en menor medida, de vitamina B12, pues suele respetarse el íleon. Se debe enfatizar que algunos pacientes se presentan con anormalidades aisladas y ausencia de diarrea o alternando con constipación hasta en un 20%, de tal manera que pueden consultar por anemia megaloblástica por déficit de folatos sin otro

Material protegido por derechos de autor

signo de compromiso denominándose "sprue atenuado". Puede agregarse al cuadro clínico balance negativo de calcio con hipocalcemia, tetania y desmineralización ósea que provocan dolor y fracturas patológicas. También se documenta déficit de los factores de coagulación vitamino K dependientes que contribuye al déficit de hierro por pérdidas intestinales.

Tres criterios deben ser satisfechos para configurar un diagnóstico definido de sprue celíaco: 1) evidencia de malabsorción documentada por disminución de niveles séricos de caroteno y vitamina A, incorporación reducida de D-xilosa, aumento de grasas en fecales por encima de 6 gramos diarios y estudios radiológicos de intestino delgado con bario con un patrón característico consistente en dilatación yeyunal, floculación, fragmentación y segmentación de la columna de bario . 2) Biopsia de yeyuno anormal con aplanamiento y atrofia de las vellosidades intestinales e infiltrado linfocitario y plasmocítico a nivel de la lámina propia. Esta biopsia puede ser obtenida por endoscopia digestiva superior y no es exclusiva del sprue no tropical. 3) Mejoría clínica, bioquímica e histológica después de la instauración de dieta libre de gluten.

El tratamiento de la enfermedad celíaca incluye: 1) reposo en cama durante las crisis; 2) dieta libre de gluten; 3) corrección de las deficiencias de minerales y vitaminas; 4) suministro de ácido fólico y en algunos casos hierro y vitamina B12; y 5) en casos especiales refractarios hay que agregar esteroides. Es preciso observar la evolución de estos pacientes pues se ha encontrado mayor incidencia de enfermedad maligna, tanto linfoma no Hodgkin del intestino delgado como carcinoma del tracto gastrointestinal especialmente esofágico.

Sprue tropical: es un cuadro clínico de malabsorción intestinal que se presenta en algunos habitantes y visitantes de regiones tropicales. Se considera que el sprue tropical es de origen infeccioso por la respuesta clínica a los antibióticos pero no se ha aislado un agente infeccioso específico .

Desde el punto de vista clínico y patológico, el sprue tropical es similar al sprue no tropical, excepto porque el sprue tropical es más severo en el intestino delgado distal. Por lo tanto, el sprue tropical con frecuencia lleva a deficiencia de cobalamina y debe ser considerado una causa de deficiencia de vitamina B12 en los residentes de los trópicos, aún en aquellas personas que ya no vivan en ellos. La malabsorción de folatos se produce porque el intestino enfermo no desconjuga los folatos poliglutamatos. En consecuencia, la anemia megaloblástica es muy común en esta enfermedad y puede ser debida a deficiencia tanto de folatos como de cobalamina.

Se describen tres estadíos clínicos: una fase inicial caracterizada por la aparición súbita de diarrea, anorexia, distensión abdominal y astenia extrema, a veces acompañada de fiebre. Después de un intervalo de semanas a meses sobreviene la etapa "carencial" secundaria a la malabsorción prolongada y la depleción de nutrientes. Se advierte pérdida de peso, glositis y estomatitis. Al cabo de 6 meses se agrega anemia megaloblástica. Sin embargo , esta secuencia de eventos es variable y algunos pacientes con anemia megaloblástica no experimentan las otras manifestaciones de la enfermedad incluyendo la diarrea.

En la mayoría de los casos la sintomatología progresa de manera inexorable hasta que se instituye el tratamiento apropiado. La administración de folatos (5 mg/día) no sólo determina remisión hematológica sino también mejoría del compromiso intestinal y de las alteraciones anatomopatológicas, aunque la deficiencia de folatos no da origen a la enfermedad. En cerca del 50% de los pacientes, sobre todo aquellos con enfermedad de larga data, la disfunción intestinal persiste y debe prescribirse tetraciclina (250 mg, 4 veces al día) o sulfas. La respuesta puede ser obvia después de pocas semanas, pero a menudo la medicación debe prolongarse hasta 6 meses. En los individuos que reciben un tratamiento adecuado cabe anticipar una recuperación adecuada.

Otros desórdenes intestinales: la malabsorción de ácido fólico ocurre con frecuencia en la enteritis regional (Enfermedad de Crôhn), después de resecciones extensas del intestino delgado, en infiltración leucémica o linfomatosa del intestino delgado, en la enfermedad de Whipple, en esclerodermia y amiloidosis, y en diabetes mellitus.

En infecciones bacterianas sistémicas también hay disminución de la absorción de folatos. Una deficiencia subclínica de folatos ha sido informada tras gastrectomía subtotal.

AUMENTO DE LAS NECESIDADES

Anemia megaloblástica del embarazo
La anemia megaloblástica que se presenta durante

Material protegido por derechos de autor

el embarazo, varía según el estado nutricional previo y las condiciones socioeconómicas. Puede oscilar su frecuencia entre el 2% y casi el 50% de las embarazadas. Durante el embarazo, los requerimientos de folatos se incrementan cinco a diez veces debido a la transferencia del folato al feto en crecimiento, lo cual acaba las reservas maternas aún en presencia de deficiencia severa previa. Situaciones agravantes son la dieta pobre, la gestación múltiple y multiparidad, infección, anemia hemolítica coexistente o medicación anticonvulsivante. La lactancia puede empeorar la deficiencia de folatos. En consecuencia, la deficiencia de folatos es muy común y es la principal causa de anemia megaloblástica del embarazo.

Además del síndrome anémico de instalación gradual o agudizado por una infección, la paciente presenta atrofia de las papilas gustativas, glositis, úlceras en la cavidad oral y queilitis angular. En algunas pacientes las manifestaciones gastrointestinales como diarreas, náuseas y vómitos dominan el cuadro clínico. El grado de anemia es variable y no es raro que al momento del diagnóstico los valores de hemoglobina sean inferiores a 7 g%. La morfología de los eritrocitos y de los granulocitos es indistinguible de la descrita en la anemia perniciosa con abundantes macroovalocitos, gran poiquilocitosis y anisocitosis. En algunos casos con deficiencia de hierro concomitante, se encuentran promedios compatibles con anemia normocítica. La médula ósea es francamente megaloblástica en los casos de anemia severa pero en los casos de anemia moderada (hemoglobina alrededor de 9 g%) este cambio morfológico es menos notorio.

Debe considerarse deficiencia de folatos en cualquier paciente embarazada que se anemiza sin causa aparente, en especial durante el tercer trimestre del embarazo o en el postparto. El diagnóstico de deficiencia de folatos puede ser oscurecido por la "anemia" fisiológica del embarazo debido al incremento del volumen plasmático; en ésta los niveles de hemoglobina caen hasta 10 g% y se asocia con macrocitosis fisiológica. Además, los niveles séricos y eritrocitarios de folato disminuyen normalmente durante el embarazo aún en mujeres bien nutridas. De otro lado, los neutrófilos hipersegmentados , que son una guía confiable de anemia megaloblástica temprana, están ausentes en la anemia megaloblástica temprana del embarazo. En muchos casos, el único hallazgo que puede distinguir en forma confiable la anemia fisiológica del embarazo de la deficiencia de folatos es una médula megaloblástica ;de allí la recomendación de estudio medular en la mujer embarazada cuya hemoglobina sea inferior a 9 g% antes de administrar cualquier hematínico.

La deficiencia de folatos, en especial al principio del embarazo, se ha asociado con defectos de cierre del tubo neural y otras malformaciones fetales. Por estas razones, suplementos de folatos y aún hierro, deben ser suministrados de rutina durante el embarazo como se explica más adelante. Debe tenerse en cuenta que en el embarazo también puede presentarse deficiencias de vitamina B12.

Anemia megaloblástica asociada a anemia hemolítica

Es frecuente observar anemia de características megaloblásticas en pacientes con hemólisis crónica. Las que con mayor frecuencia producen esta alteración son la anemia de células falciformes, la talasemia, la esferocitosis hereditaria, la anemia hemolítica autoinmune adquirida , hemoglobinuria paroxística nocturna y el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Se produce por el aumento de los requerimientos de ácido fólico de la médula ósea, al tratar de compensar la hemolísis, con mayor eritropoyesis. Debe considerarse en el contexto de una anemia hemolítica crónica con disminución pronunciada de la hemoglobina y mala respuesta reticulocitaria. Se recomienda el uso profiláctico y periódico de ácido fólico en estas situaciones. Algunas veces es preciso suministrar dosis mayores que las usuales.

También existe aumento de necesidades de ácido fólico con cierto grado de anemia megaloblástica en leucemias, carcinomatosis, linfomas, síndromes mieloproliferativos, mieloma múltiple, enfermedades inflamatorias e infecciosas, dermatitis exfoliativas crónicas extensas, hipertiroidismo, anemia sideroblástica y mielofibrosis.

Anemia megaloblástica nutricional en los niños

Se origina por deficiencia de folatos en los lactantes entre 2 y 16 meses de edad y es secundaria al incremento de las necesidades, dieta inapropiada e infección sobreagregada. Está íntimamente relacionada con enfermedades nutricionales pluricarenciales como el kuashiorkor y el marasmo. Los niños prematuros tienen riesgo aumentado. El requerimiento de folatos durante el primer año de vida es de alrededor de 50 µg/día, es decir 4 a 10 veces superior al del adulto en relación al peso.

Material protegido por derechos de autor

El cuadro clínico es similar al de todas las anemias de la infancia con palidez progresiva, anorexia, apatía e irritabilidad; con frecuencia se asocia con infecciones respiratorias o digestivas. Se pueden encontrar manifestaciones hemorrágicas en la piel y las mucosas. La sangre periférica y la médula ósea exhiben los cambios descritos en el adulto.

INHIBICIÓN DEL METABOLISMO

Anemia megaloblástica por drogas

La interferencia con el metabolismo de los folatos ocasionado por ciertas drogas puede conducir a anemia megaloblástica. Hay dos grandes grupos de drogas: 1) las que sólo ocasionalmente causan anemia megaloblástica por un mecanismo de acción que no está bien conocido aún; los anticonvulsivantes del tipo de las hidantoínas, el fenobarbital y la primidona junto con los anticonceptivos orales pertenecen a este grupo. 2) Las drogas que inhiben la acción de la enzima dihidrofolato reductasa, de gran importancia en el metabolismo de los folatos. Suministradas por tiempo largo o a altas dosis siempre causan anemia megaloblástica. De este grupo son el metotrexate, el trimetoprim, el trianterene y la pirimetamina. La aparición de la anemia megaloblástica se potencializa si existen factores concomitantes que disminuyan la ingesta, la absorción o el consumo de folatos.

Anticonvulsivantes: los pacientes que son tratados con hidantoínas, fenobarbital y/o primidona presentan niveles de folatos séricos, eritrocitarios y de líquido cefalorraquídeo disminuidos, sin embargo apenas el 1% desarrollan anemia megaloblástica. El promedio de tiempo en que aparece la megaloblastosis es de 6 años después de iniciada la droga, pero puede ser tan corto como 6 meses o tan largo como 20 años. La patogénesis no está bien establecida; algunos estudios sugieren que la droga interfiere con la absorción de folatos conjugados de la dieta en el intestino delgado, pero estos resultados son contradictorios. La anemia responde de modo dramático a la suspensión de la droga y a la administración de ácido fólico a la dosis usual. Para prevenir sobredosificación por el anticonvulsivante, se recomienda efectuar medición de los niveles séricos de la droga con periodicidad.

Anticonceptivos orales: pueden causar disminución de los folatos séricos y en ocasiones se registra anemia megaloblástica. Se ha demostrado disminución en la absorción de poliglutamatos pero otros trabajos no logran demostrarlo. Antes de establecer el diagnóstico es conveniente descartar las múltiples causas de anemia megaloblástica en la mujer.

Inhibidores de la dihidrofolato reductasa: esta enzima es necesaria para la producción del tetrahidrofolato a partir del dihidrofolato el cual es producido como resultado de la oxidación del metil tetrahidrofolato en la síntesis del DNA. Las drogas que bloquean su acción afectan la síntesis del DNA y originan anemia megaloblástica. Las principales sustancias que tienen este mecanismo de acción son:

Metotrexate: se utiliza como antineoplásico e inductor de remisión en enfermedades reumatológicas. En estas situaciones puede producir anemia megaloblástica. En dosis frecuentes o altas pueden causar la muerte debido a mielotoxicidad y exfoliación cutánea. Muchos de los protocolos actuales requieren el suministro conjunto con acido folínico.

Trimetoprim: es un agente antibacteriano, que en combinación con una sulfa, inhibe la dihidrofolato reductasa bacteriana, pero a altas dosis o durante tratamientos prolongados también actúa sobre la enzima humana, por lo que puede producir anemia megaloblástica, que mejora con la suspensión de la droga y el suministro de ácido fólico.

Pirimetamina: utilizada en el manejo de la toxoplasmosis y el paludismo, puede causar anemia megaloblástica cuando se administra en dosis altas y por largo tiempo. Es un inhibidor más potente de la dihidrofolato reductasa que el trimetoprim y también puede conducir a la muerte del paciente, al producir pancitopenia y megaloblastosis medular.

Cuando se está considerando anemia megaloblástica por drogas debe tenerse presente otras etiologías diferentes de la alteración del metabolismo de los folatos como es la interferencia de la síntesis de ácidos nucleicos producida por análogos de la purina (6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, aciclovir); análogos de pirimidina (5-fluoruracilo, Zidovudina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa (hidroxiurea, citarabina) y drogas que alteran el metabolismo de la cobalamina que se mencionaron en el capítulo anterior.

Material protegido por derechos de autor

Anemia megaloblástica refractaria a vitamina B12 y ácido fólico

Se consideran manifestación del síndrome mielodisplásico, se caracterizan por cambios megaloblásticos en la médula ósea pero los niveles séricos de cobalamina y ácido fólico son normales.

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DEFICIENCIA DE FOLATOS

Desde el punto de vista clínico el paciente se presenta con los signos y síntomas inespecíficos del síndrome anémico tales como debilidad, palpitaciones, fatiga fácil, mareos, disnea y palidez. Algunas veces se observa un tinte amarillo limón en la piel. Es frecuente la sintomatología gastrointestinal como la glositis, distensión abdominal y diarrea. Otras veces el paciente puede estar casi normal según la intensidad de la anemia. Debe tenerse en cuenta que como la mayoría de ocasiones la deficiencia de folatos obedece a una de las causas ya enunciadas, el paciente además exhibirá los rasgos clínicos particulares de cada uno de ellas.

Los datos hematológicos y de médula ósea de la anemia megaloblástica ya fueron descritos en el capítulo anterior y son causados por la alteración en la síntesis del DNA. En resumen, la anemia es macrocítica [volumen corpuscular medio (VCM)=100 a 150 fL o más], aunque la deficiencia de hierro, el rasgo talasémico o la inflamación pueden enmascarar la macrocitosis. Una ligera macrocitosis a menudo es el signo más temprano de anemia megaloblástica. El recuento reticulocitario es normal o bajo. En el extendido de sangre periférica se observa la presencia de macro-ovalocitos , gran anisocitosis y poiquilocitosis y en casos muy severos punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly , anillos de Cabot y aún precursores eritroides megaloblásticos. En forma clásica, más del 5% de los neutrófilos totales tienen cinco lóbulos o más. La médula ósea es hipercelular con predominio de la serie roja, presencia de promegaloblastos y megaloblastos basófilos, policromáticos y ortocromáticos. La serie mieloide exhibe metamielocitos y bandas gigantes. Los megacariocitos exhiben núcleos con lóbulos separados dando la apariencia de célula estallada.

Para configurar el diagnóstico de deficiencia de folatos, además de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de anemia megaloblástica arriba expuestas, deben llenarse los siguientes criterios: 1) historia clínica y estudios de laboratorio que indiquen deficiencia de folatos, 2) ausencia de signos neurológicos de deficiencia de cobalamina; aunque hay varios informes en la literatura de anormalidades neuropsiquiátricas debidas a deficiencia de folatos, y 3) respuesta completa a dosis fisiológicas de folatos.

Los métodos de laboratorio más importantes en el diagnóstico de la deficiencia de folatos son la medición de éstos en el suero y en los eritrocitos, los niveles de homocisteína, la excreción del ácido formiminoglutámico y la prueba de supresión de la desoxiuridina (dU).

Folatos en el suero

Es el indicador más temprano de deficiencia de folatos. Se correlaciona con la ingestión reciente, de tal modo que un folato sérico bajo puede significar sólo una caída en la cantidad ingerida en las últimas 2 semanas y se elevará rápido una vez mejore la alimentación aunque los niveles tisulares sigan bajos. Se mide mediante pruebas microbiológicas, utilizando el Lactobacillus casei , y con radioinmunoanálisis (RIA) que es la que más se emplea por su rapidez y conveniencia. La concentración sérica normal de ácido fólico oscila entre 6 a 20 ng/ml; valores de 4 ng/ml o menos son considerados diagnósticos de deficiencia de folatos.

Folatos en los eritrocitos

Es un mejor indicador de los almacenes tisulares de folato, refleja su recambio en los últimos 2 a 3 meses. El valor normal fluctúa entre 160 y 640 ng/ml. Está muy bajo en la anemia megaloblástica por deficiencia de folatos. También puede estar bajo hasta en la mitad de pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de cobalamina y en consecuencia no puede ser usado para distinguir entre estas dos deficiencias.

Niveles plasmáticos de homocisteína

Tanto el ácido fólico como la cobalamina son requeridos para la transformación de homocisteína en metionina (Figura 5-3), la deficiencia de uno u otro originan elevación de los niveles de homocisteína. El ácido metilmalónico está normal en la deficiencia de folatos y estará elevado en la deficiencia de cobalamina. Como estas sustancias son metabolitos intermediarios se consideran los mejores indicadores de los niveles tisulares.

La prueba de excreción del ácido formimino-

Material protegido por derechos de autor

glutámico se basa en que los folatos son necesarios para la conversión de la histidina a ácido glutámico. En la deficiencia de folatos hay un bloqueo en el metabolismo de un producto intermediario de la histidina, el ácido formiminoglutámico, el cual se acumula y se excreta por la orina.

La prueba de supresión de la deoxiuridina se basa en que la principal fuente de timidina para la síntesis de DNA es la deoxiuridina, la cual requiere ácido fólico y cobalamina. En la deficiencia de ambos, la timidina marcada con tritium exógena se incorporará al DNA y no la timidina proveniente de la deoxiuridina. Las últimas dos pruebas sólo se efectúan en laboratorios de investigación.

Prueba terapéutica-diagnóstica

Se usa cuando se quiere discriminar entre deficiencia de folatos y vitamina B12. Dosis fisiológicas de ácido fólico (50 a 200 mg/día parenteral) permiten una respuesta reticulocitaria adecuada en pacientes con deficiencia de folatos pero no en aquellos con deficiencia de cobalamina (Figura 5-4). De otro lado, las dosis terapéuticas usuales de ácido fólico (1 a 5 mg/día) o de cobalamina (1000 µg) pueden inducir una respuesta parcial en un paciente con anemia megaloblástica debida a deficiencia de la otra. En general esta prueba terapéutica no se recomienda por el peligro de agravar problemas neurológicos en pacientes con deficiencia de cobalamina que reciban folatos.

TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE FOLATOS

El ácido fólico es suministrado por vía oral a dosis de 1 a 5 mg/día, aunque 1 mg es suficiente. Algunos autores suministran dosis superiores, hasta de 15 mg/día, en las crisis hemolíticas severas. Existe una preparación parenteral disponible de 5mg/ml de ácido fólico.

Todas las mujeres en edad reproductiva deberían recibir 0.4 mg/día de ácido fólico como profilaxis, con el fin de reducir el riesgo de malformaciones congénitas como espina bífida, anencefalia u otro defecto de cierre del tubo neural.

Las dosis terapéuticas de folatos corregirán en forma parcial las anormalidades hematológicas de la deficiencia de cobalamina, pero las manifestaciones neurológicas pueden progresar, con resultados desastrosos. Por lo tanto, es esencial evaluar tanto los niveles de folatos como de vitamina B12

5

Deficiencia de ácido fólico

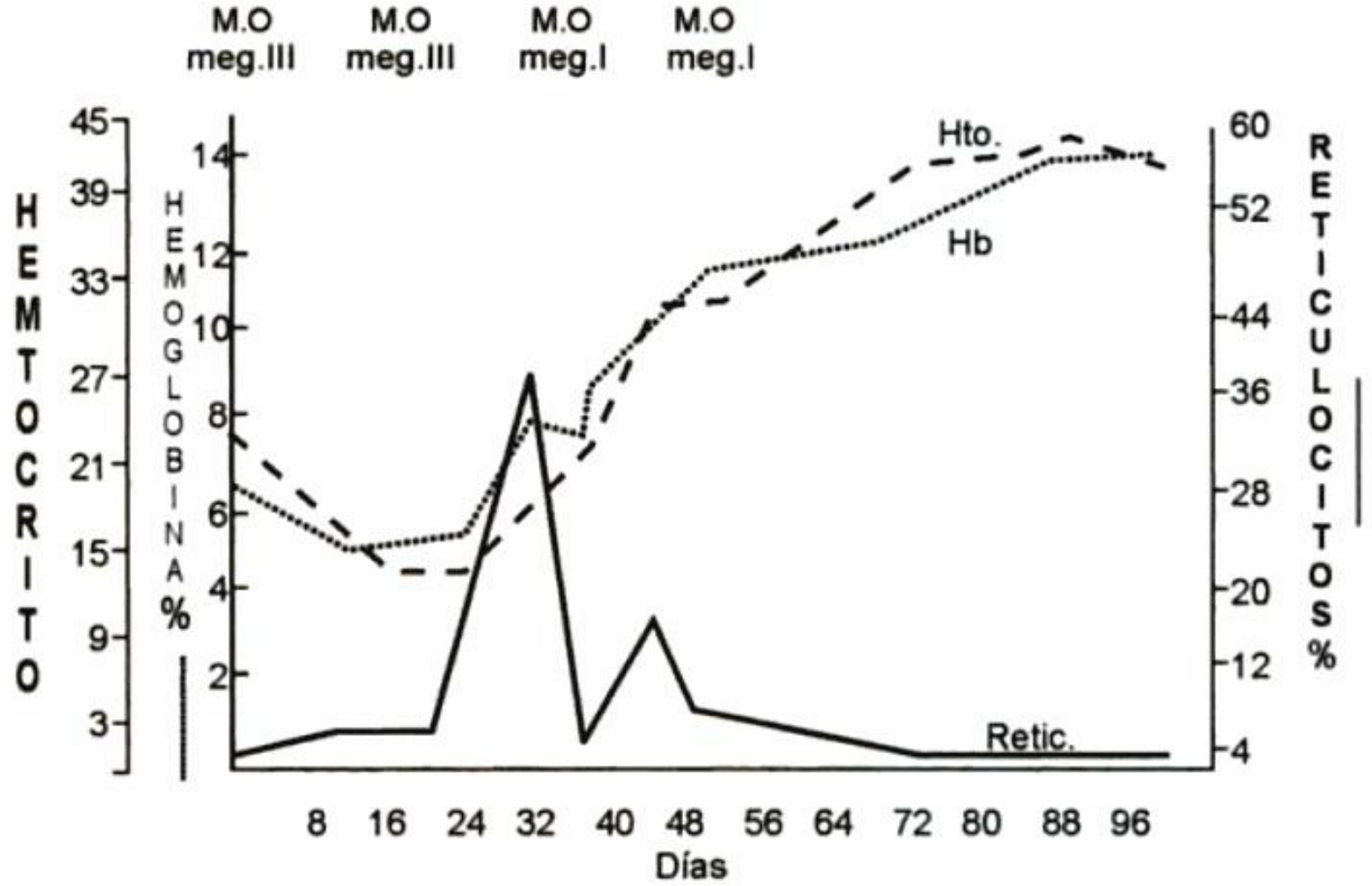


Figura 5-4. *Respuesta terapéutica a la administración de bajas dosis de ácido fólico en la deficiencia de folatos. MO meg.:médula ósea megaloblástica.*

Material protegido por derechos de autor

en la investigación de una anemia megaloblástica. Si el tratamiento es urgente y la naturaleza de la deficiencia no es clara, folatos y cobalamina pueden ser suministrados conjuntamente después de tomar las correspondientes muestras. La vitamina debe ser dada con cuidado a pacientes epiléptcos tratados con droga porque el control de las convulsiones puede afectarse.

Debido a que la elevación de la homocisteína que puede resultar de la deficiencia de folatos es un factor de riesgo independiente de enfermedad vascular arteriosclerótica y de enfermedad venosa tromboembólica, se ha propuesto el suplemento de vitaminas, entre ellas los folatos, para reducir estos riesgos. La deficiencia de folatos también se ha asociado con el cáncer de cérvix temprano, los pólipos adenomatosos del colon, cáncer colorrectal y cáncer de mama. Esta asociación epidemiológica está fundamentada en la función de metilación, síntesis y reparación del ADN del ácido fólico pero los mecanismos últimos aún no son muy claros. Sin embargo, cabe esperar efectos preventivos con la suplencia. Un estudio en enfermeras norteamericanas, mostró que el aporte de 0.4 mg diarios redujo la incidencia de cáncer de colon en un 31%.

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de transtornos neuropsiquiátricos como la depresión, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, susceptibles de mejorar o prevenir con el consumo de ácido fólico. Estamos a la espera de trabajos clínicos que confirmen estas hipótesis.

LECTURAS RECOMENDADAS

Babior B. The megaloblastic anemias. En: **Beutler** E, Lichtman M, Coller B, **et al, eds. Williams** Hematology. New **York, NY: McGraw-Hill, 6th** ed, 2001: 425-445

Babior B. Metabolic **aspects of folic acid and** cobalamin. En: Beutler E, Lichtman **M, Coller** B, et al, eds. Williams Hematology. **New York,** NY: McGraw-Hill, **6th** ed, 2001

Butterworth CE. Folate **deficiency and cervical** dysplasia. JAMA **1992; 267: 528-533**

Butterworth CE , Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. Am J Clin Nutr 1989; 50: 353-358

CDC. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR 1992 ;41:1-7

D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. Blood 1997; 90: 1-11

Heijer M, Blom H, Gerrits W B, Rosendaal F R, Haak HL, Wijermans PW. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thombosis? Lancet 1995; 345: 882-885

Lee R. Megaloblastic and nonmegaloblastic macrocytic anemias. En: Lee G R, Bithell T C, Foerster J, Athens J W, Lukens J. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lea & Febiger, 9th de, 1993: 745-790

Morris M. Folate, homocysteine, and neurological function. Nutr Clin Care 2002; 5:124-132

Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland P M, Farstad M. Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 1997; 337: 230-236

Savage DG, Lindenbaum J, Stabler S, Allen R. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 1994; 96:239-246

Stover PJ, Garza C. Bringing individuality to public health recommedations. J Nutr 2002; 132: 2476S-2480S

Vélez H, Peláez J, Lema O, Restrepo A. Tratamiento con dosis mínimas de ácido fólico. Ant Med 1968; 18: 709-721

Wu A, Chanarin I, Slavin G, Levi AJ. Folate deficiency in the alcoholic -its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. Br J Haematol 1975; 29: 469-478

Wu LL, Wu JT. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. Clin Chim Acta 2002; 322: 21-28

Material protegido por derechos de autor

Deficiencia de vitamina B12

6

Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi

La deficiencia de vitamina B12 produce síntesis defectuosa de ADN en los eritroblastos produciendo anemia arregenerativa y macrocítica (PVC>100 fL). La anemia es su manifestación más llamativa pero toda la hematopoyesis se puede comprometer por su gran actividad mitótica (Tabla 6-1).

La vitamina B12 es un nutriente esencial que se debe tomar de una dieta adecuada en carnes y productos lácteos (Tabla 6-2).

1. Requerimiento mínimo: 2 a 4 µg/día
2. Aportes en una dieta normal: 5 a 30 µg/día
3. Reserva: 2 a 4 mg
4. Tiempo para aparición del déficit: 3 a 4 años
5. Niveles:
   Séricos: 200 a 1200 pg/ml
   Eritrocitario: 60 a 700 pg/ml

Tabla 6-2. *Aspectos cuantitativos nutricionales de la vitamina B12.*

DEFICIENCIA NUTRICIONAL DE VITAMINA B12

A continuación me referiré con detalle a algunos aspectos de la deficiencia nutricional de vitamina B12, que es una causa poco frecuente de alteraciones hematológicas y neurológicas en pacientes jóvenes no vegetarianos, pero en la práctica médica en nuestro país se debe considerar siempre en el diagnóstico diferencial de los casos de desnutrición por causas socioeconómicas y en aquellos sometidos a estrictas dietas cosméticas y muy probablemente infectados con *Helicobacter pylori*.

1. **Deficiencia nutricional:**
   - Desnutrición
   - Vegetarianos
2. **Malabsorción**
   - Anemia perniciosa
   - Gastrectomía
   - Infección por *Helicobacter pylori*, VIH
   - Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones
   - Ancianos
   - Insuficiencia pancreática exocrina
   - Enfermedades del íleon terminal
   - Sprue tropical y no tropical
   - Enfermedad de Imerslund-Grasbeck
   - Competencia por la vitamina B12
   - Hemodiálisis

Tabla 6-1. *Causas de deficiencia de vitamina B12.*

En la tabla 6-3 se muestra cómo la ingesta pobre de carne y productos lácteos lleva a deficiencia de vitamina B12.

Como lo demuestra el estudio, 65% de los pacientes eran mujeres; 70% de los pacientes con vitamina B12 baja (y el 37% de los bajo-normales) mostraron alteraciones neurológicas y siquiátricas. De notar que las alteraciones siquiátricas, como única manifestación de deficiencia de B12, fueron excepcionales.

El laboratorio reveló anemia en más del 50% de las personas con bajos niveles de B12. Macrocitosis se encontró en tan solo el 22%, porque tenían asociado deficiencia de hierro, reflejando globalmente sus condiciones dietéticas pobres. En este estudio un 10% de los casos mostraron evidencia de malabsorción de B12 por anemia perniciosa.

La dieta característica de estos pacientes era

Material protegido por derechos de autor

Característica	Bajos <160 pg/ml n=103	Bajo-normal 161–300 pg/ml n=64 %	Normal >300 pg/ml n=42
Sexo femenino	63	69	69
Edad en años			
18 a 40	50	53	52
41 a 60	37	40	29
>60	13	6	19
Síntomas y signos			
Alteración en vibración	36	16	5
Alter sentido posición	17	0	0
Hiperreflexia	24	14	5
Babinski	4	5	0
Hiporeflexia	12	8	7
Atrofia óptica	5	0	0
Fatiga	14	14	10
ACV recurrentes	2	0	0
Alteraciones mentales(1)	27	19	12
Consumo de carne (semana)			
< 50 gr	41	14	0
51 a 100 gr	38	36	19
Laboratorio			
Anemia	56	54	
Deficiencia de hierro	19	22	
Macrocitosis	22	17	
Folatos bajos	18	9	

(1) Problemas de concentración, pérdida de la memoria, desorientación, sicosis. Maslha R, et al. Am J Med 2002 ; 112:413–416.

Tabla 6-3. *Características clínicas y nutricionales por niveles de vitamina B12.*

pan, vegetales y enlatados. Los que tenían B12 normal reportaron comer grandes cantidades de productos de origen animal.

Se recomienda investigar la deficiencia y tratar la de vitamina B12 en los pacientes que tengan historia nutricional de ingesta pobre de esta vitamina y tal vez incorporar su determinación rutinaria en los pacientes propensos a esta deficiencia (Tabla 6-4).

Anemia perniciosa

La anemia perniciosa es la causa más común de malabsorción de vitamina B12 y el término se aplica a la condición asociada con gastritis atrófica crónica. Ha sido descrita en todas las regiones del mundo. Se controla con tratamiento (Tabla 6-5).

Se cree que un 2% de los mayores de 60 años tienen la enfermedad no diagnosticada. Aunque la enfermedad es silenciosa hasta su estadio final, no olvidar que la lesión gástrica puede detectarse tempranamente. En el cuadro precedente se enfatiza este hecho.

La anemia perniciosa fue descrita por Thomas Addison en 1849. Austin Flint asoció la anemia al estómago en 1860 y la llamó anemia perniciosa. Su tratamiento exitoso con hígado cocinado sugirió que se debía a la falta de un factor extrínseco, posteriormente conocido como vitamina B12. El descubrimiento de autoanticuerpos contra el factor intrínseco y las células parietales sentaron las bases de la etiología autoinmune de la lesión gástrica. La anemia perniciosa está asociada a

Material protegido por derechos de autor

1. *La médula ósea*: muestra hiperplasia megaloblástica y presencia de metamielocitos gigantes.
2. *La sangre periférica:* pancitopenia moderada. Macroovalocitos y poiquilocitosis y reticulocitopenia. Hipersegmentación neutrofílica.
3. Mucosa oral lisa, atrofia fundus gástrico, atrofia de vagina y cuello uterino. Dolor a la percusión esternal y piel verde limón.
4. Hiperbilirrubinemia indirecta y aumento notable de la deshidrogenasa láctica, hiperhocisteinemia (trombosis).

Tabla 6-4. *Síndrome megaloblástico.*

1. Gastritis tipo A:
- antro normal
- anticuerpos anticélulas apriétales positivos
- aclorhidria
- hipergastrinemia
- deficiencia de B12 con megaloblastosis

2. Gastritis tipo B:
- compromiso del antro
- infección por *Helicobacter pylori*
- hipogastrinemia
- presente en > 70% de la población andina de colombia.

Tabla 6-5. *Tipos de gastritis crónica*

tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto), diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad de Addison, falla ovárica primaria, hipoparatiroidismo primario, enfermedad de Graves, vitiligo, miastenia gravis y al síndrome de Lambert-Eaton. Se cree que un 2% de los mayores de 60 años tienen la enfermedad no diagnosticada. Aunque la enfermedad es silenciosa hasta su estadio final, no olvidar que la lesión gástrica puede detectarse tempranamente. No hay relación con la herencia a pesar del informe de casos aislados de gemelos univitelinos y familiares de primer grado (Tabla 6-6).

Diagnóstico

1. Megaloblastosis, tanto en sangre periférica, con macrocitosis y neutrófilos polisegmentados y en la médula ósea (Figura 6-1).
2. Niveles de vitamina B12 < 180 a 200 pg/mL pero generalmente < 100 pg/mL.
3. Prueba de Shilling: absorción disminuida de B12 que corrige al añadir factor intrínseco. Muchos aceptan el diagnóstico sin esta prueba si se demuestran anticuerpos antifactor intrínseco.

1. *Biotipo:* piel clara, canas precoces, iris azul o claro.
2. *Sistémicos:* muy infrecuente es la anorexia y la pérdida de peso.
3. *Síndrome anémico:* larvado, muchas veces el paciente llega con Hb de 6 g%.
4. *Digestivos:* dispepsia gástrica, glositis, lengua lisa roja y brillante.
5. *Neurológico:* degeneración aguda combinada de los cordones medulares: piramidalismo + alteración de cordones posteriores (vibración con diapasón de 250 cps y posición).
6. *Otros:* distrofia cutánea.

Tabla 6-6. *Clínica = manifestaciones del síndrome megaloblástico + los del déficit de vitamina B12*

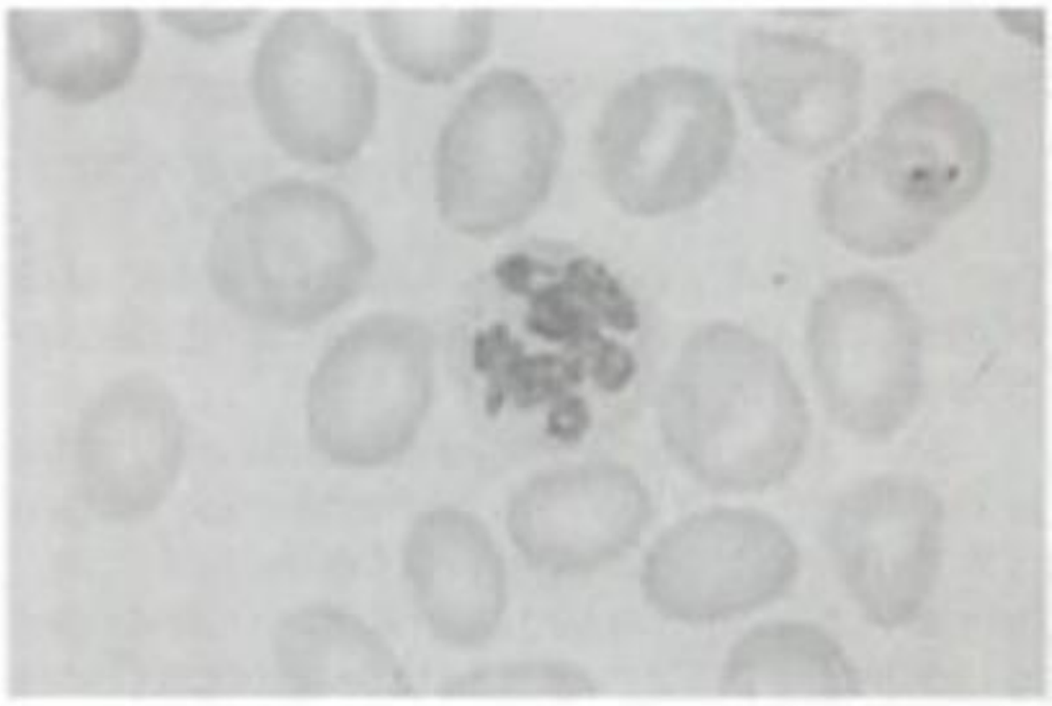


Figura 6-1.

Pruebas complementarias

1. Determinación de anticuerpos:
   - Anti-factor intrínseco, tipo I (bloqueantes) 70% o tipo II (fijadores) 40%
   - Anticélulas parenterales 80%

Material protegido por derechos de autor

2. Gastroscopia y **biopsia de la mucosa gástrica:** atrofia fúndica, infiltración de **la lámina propia por** linfocitos y metaplasia **intestinal del epitelio.**
3. Aclorhidria histamino-resistente: **si la curva es** plana, no olvidar **diagnóstico diferencial arriba** mencionado.
4. Gastrina sérica: aumentada como consecuencia de la aclorhidria.
5. Resonancia **magnética de columna dorsal en** donde se encuentran **bandas de hiperintensidad** T2 por desmielinización de **los cordones laterales** (Figura 6-2).

Complicaciones

1. Cáncer gástrico: **riesgo 3 veces superior a la** población normal. **Por lo tanto hacer endoscopia** anual.
2. Carcinoide: riesgo **13 veces mayor al de la** población normal.

Tratamiento

El tratamiento estándar consiste **en la administra**ción parenteral de vitamina **B12, 1.000 ug/día du**rante una semana y luego **1.000 µg/semana durante** 3 semanas. El mantenimiento se **puede hacer con** la aplicación de 1.000 **µg cada 2 meses o bien la** ingestión diaria de tabletas que contengan de 25 µg a 1 mg de B12 . Se sabe que **a pesar de la atrofia** gástrica, 1% de la vitamina **B12 se absorbe a pesar** de la ausencia de factor **intrínseco por la ley de la** acción de masas.

Tres a cinco días después **del inicio del trata**miento se detectará **un** pico **de reticulocitos, con** disminución progresiva de la deshidrogenasa láctica, la bilirrubina y sideremia. **Los parámetros eritro**citarios se corrigen más **tarde y los medulares en** cuestión de unas pocas **horas a días. La hiper**hematopoyesis efectiva puede provocar hipocalemia y arritmias fatales hasta **en el 8% de los pacientes** que no reciben suplementos de potasio.

En la práctica general, **no se dispone de inme**diato de los resultados **de los niveles de vitamina** B12, por lo que se inicia tratamiento combinado de vitamina B12 y ácido fólico **5** mg /d **para evitar el** empeoramiento neurológico fatal, al tratar un even**tual déficit de B12 con sólo ácido fólico. Según se**

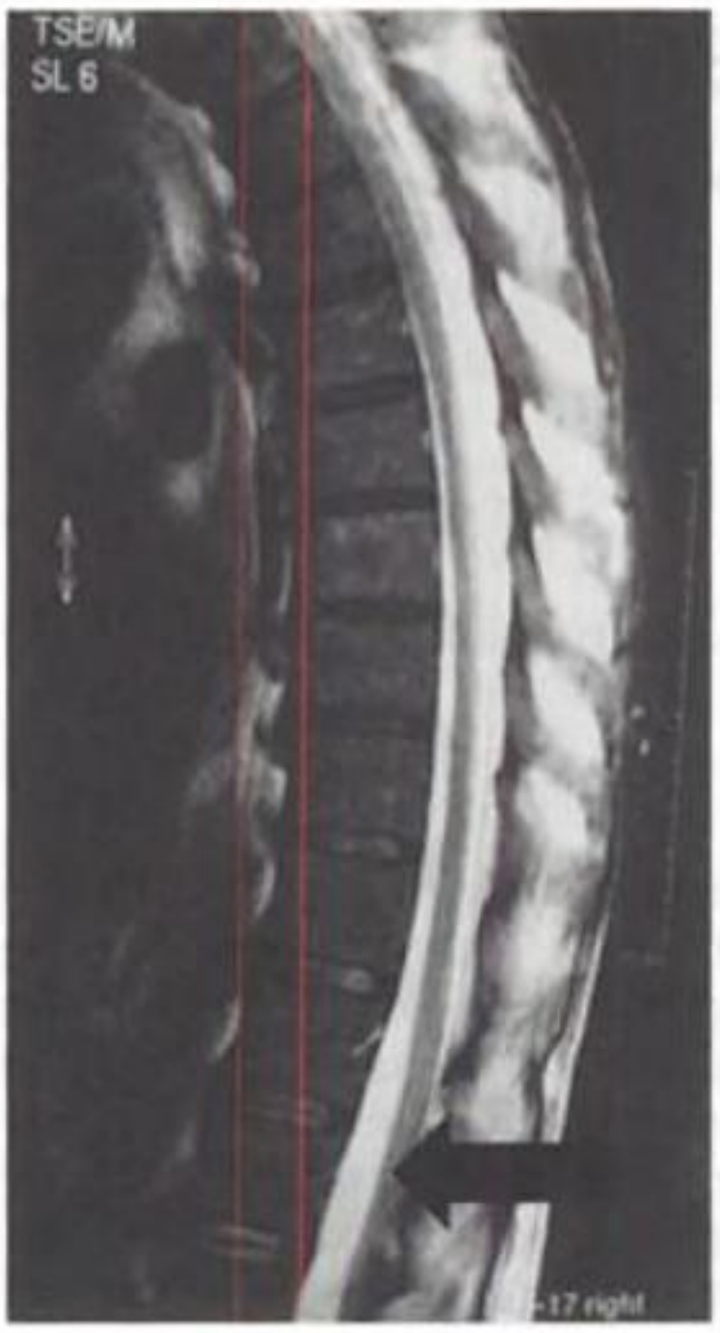


Figura 6-2. *Imagen de resonancia magnética mostrando bandas de intensidad T2 en este corte sagital en columna dorsal en un paciente con anemia perniciosa.*

concrete un déficit específico se tratará con uno de los dos. No olvidar tomar las muestras de sangre PREVIAS al tratamiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

Krishna K et al. MRI findings in cobalamin deficiency. J Clin Neurosc 2003; 10: 84-65.

Masalha R, Rudoy I, Volkov I, et al. Symptomatic dietary vitamin B12 deficiency in a nonvegetarian population. Am J Med 2002; 112: 413-416.

Obeid R, Geisel J, Schorr H, et al. The impact of vegetarianism on some haematological parameters. Eur J Haematol 2002; 69: 275 - 279.

Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious Anemia. N Engl J Med 1997; 337: 1441-1448.

Yu MK, Rodgers GM. Detection of occult cobalamin deficiency by magnetic resonance imaging. Am J Hematol 2000; 65: 83-84.

Material protegido por derechos de autor

Anemias hemolíticas Generalidades

Dr.José Domingo Torres Hernández

Las anemias hemolíticas resultan de la destrucción aumentada de los glóbulos rojos. Debido a que la producción en la médula ósea es normal, las anemias hemolíticas revelan signos de destrucción acelerada y de regeneración activa compensadora al mismo tiempo, características estas de valor para la aproximación diagnóstica. La médula ósea tiene la capacidad de incrementar la tasa de eritropoyesis hasta 6-8 veces de tal modo que la sobrevida de los eritrocitos circulantes podría disminuir de 120 a 15 o 20 días sin ocasionar anemia. El aumento concomitante de la destrucción y la producción de glóbulos rojos, sin anemia, se denomina hemólisis compensada. La anemia hemolítica se produce cuando la destrucción eritrocitaria es superior a la capacidad de eritropoyesis.

En condiciones fisiológicas normales cada día se destruye el 1% de la masa eritrocítica y otro tanto se produce. Los glóbulos rojos seniles en su mayoría son removidos por el sistema monocítico- macrófago del bazo y del hígado (destrucción extravascular). Los principales productos resultantes son el hierro que es reutilizado por el organismo, la globina que va al depósito de proteínas y la bilirrubina que se conjuga en el hígado y se elimina por la bilis (Figura 7-1). Unos pocos eritrocitos viejos se destruyen dentro de la circulación (hemólisis intravascular). La pequeña cantidad de hemoglobina libre se une a la haptoglobina del plasma y la molécula combinada es depurada por el sistema monocítico- macrófago. Si la hemoglobina libre es mayor que la haptoglobina puede eliminarse por la orina (hemoglobinuria) o dar origen a metalbúmina. La hemoglobina del filtrado glomerular se reabsorbe en parte en las células tubulares proximales y el hierro se incorpora a la ferritina y a la hemosiderinuria del epitelio renal. Más tarde, las células tubulares que contienen hierro se descaman en la orina. En consecuencia, la hemosiderinuria confirma la existencia de hemoglobinemia y hemoglobinuria en el pasado reciente. La presencia de hemosiderina en la orina significa hemólisis intravascular excesiva (Figura 7-2).

Manifestaciones clínicas de la anemia hemolítica

La tríada clásica de la anemia hemolítica está compuesta por anemia, ictericia acolúrica y esplenomegalia, pero no siempre se presentan los tres elementos a la vez. La anemia en ocasiones es severa con postración y signos de falla cardíaca. La ictericia que se observa en los procesos hemolíticos es discreta, excepto en el período neonatal. La orina es oscura por el alto contenido de urobilina. En presencia de hemoglobina el color de la orina es oscuro o casi negro y sugiere hemólisis intravascular. Las materias fecales tienen color normal u oscuro por ser hiperpigmentadas. También se pueden presentar úlceras en las piernas y colelitiasis con mayor frecuencia que la población general. Los pacientes con anemia hemolítica pueden presentar fiebre baja. La anemia hemolítica puede tener instalación y curso crónico pero en ocasiones el comienzo puede ser agudo con dolor abdominal, lumbar o en los miembros inferiores, cefalea, malestar, vómito, fiebre y escalofrío. En el análisis debe tenerse en la cuenta los signos y síntomas propios de cada una de las etiologías de la anemia hemolítica que pueden alterar la presentación clínica.

Hallazgos de laboratorio

Se dividen en tres grupos: 1) relacionados con la mayor destrucción de glóbulos rojos, 2) asociados con el incremento compensador de la eritropoyesis

Material protegido por derechos de autor

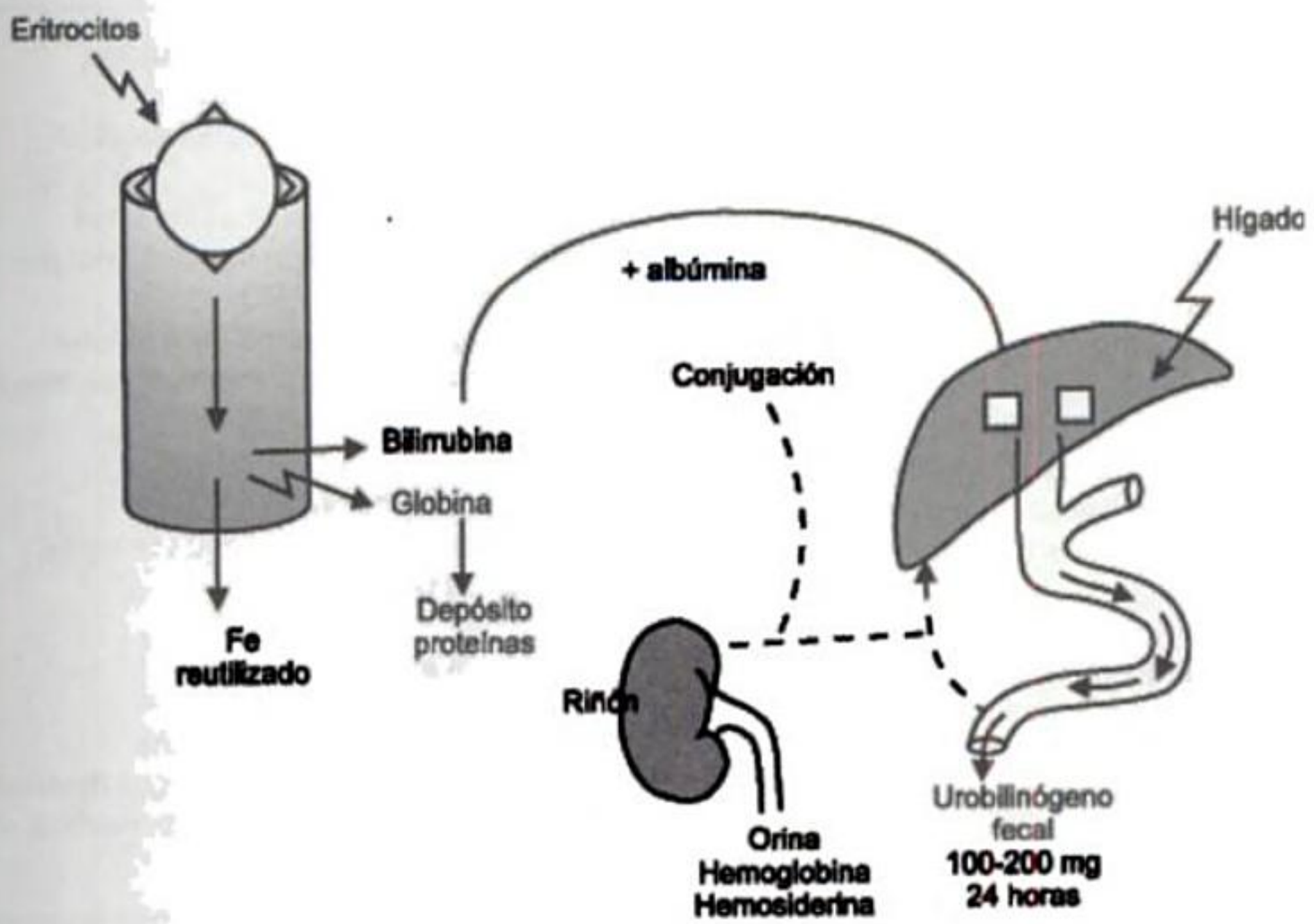


Figura 7-1. *Hemólisis intravascular.*

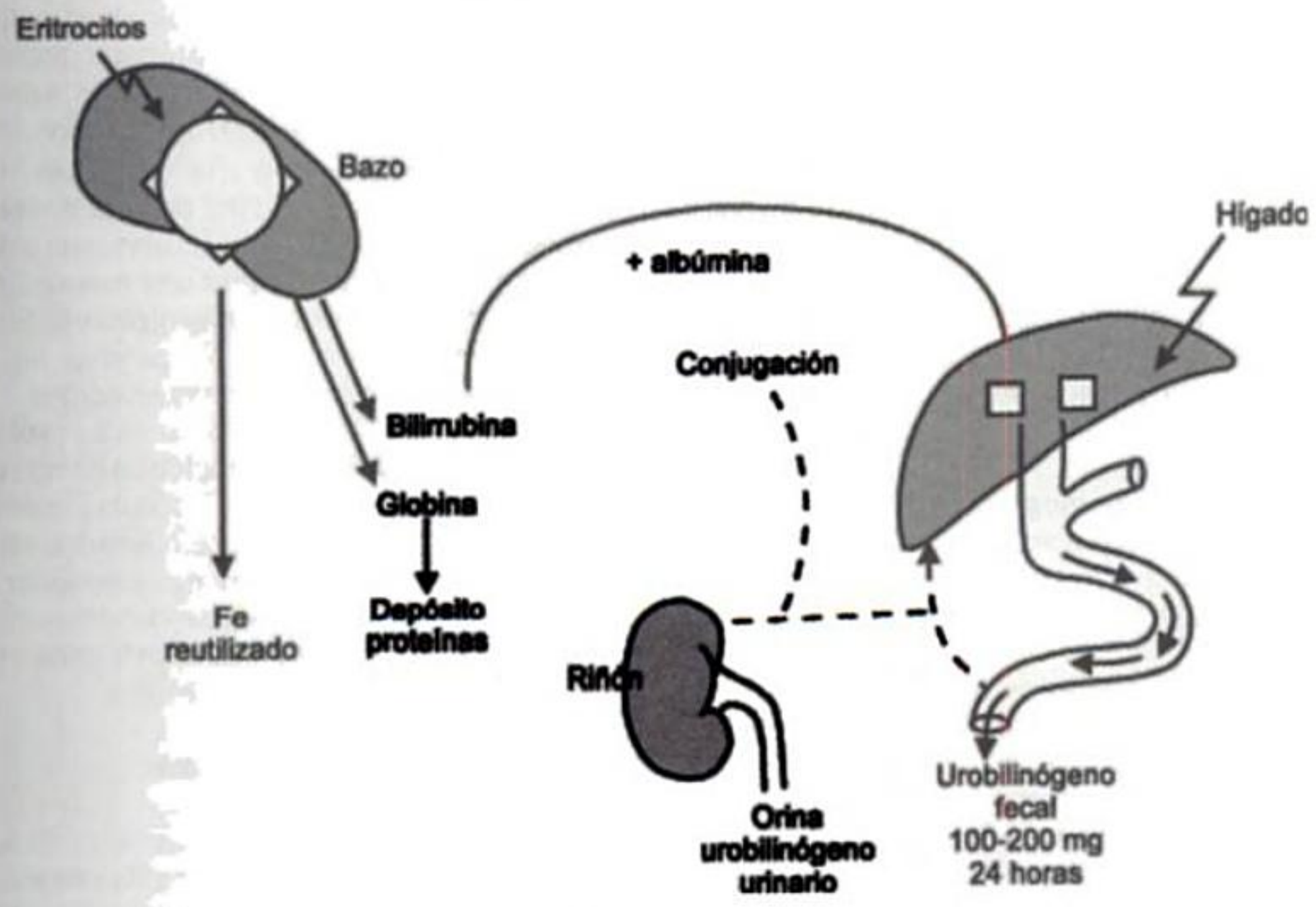


Figura 7-2. *Hemólisis extravascular.*

Material protegido por derechos de autor

y 3) propios de ciertas anemias hemolíticas y por tanto, útiles en el diagnóstico diferencial.

Signos de destrucción eritrocitaria

Hiperbilirrubinemia indirecta: la ictericia discreta que se registra en la anemia hemolítica se debe al aumento de la bilirrubina no conjugada la cual no supera el nivel de 5 mg/dL, excepto en el período neonatal, en ese caso sugeriría disfunción hepática coexistente. La eritropoyesis inefectiva, la extravasación de sangre en tejidos o cavidades, la exposición a ciertas drogas y el síndrome de Gilbert son diagnósticos diferenciales de hiperbilirrubinemia indirecta.

Aumento de deshidrogenasa láctica: no es tan pronunciado como en la anemia megaloblástica. Es un hallazgo inespecífico pues se incrementa en otras patologías como el infarto de miocardio, infarto pulmonar, infarto visceral, trauma, pericarditis aguda, miopatías, linfomas y leucemias.

Disminución de la haptoglobina: cuando la hemoglobina ingresa en el plasma se une a la haptoglobina y los hepatocitos eliminan los complejos. En consecuencia en la hemólisis intravascular o extravascular la haptoglobina tiende a desaparecer. Sin embargo, la interpretación de los resultados es complicado pues la haptoglobina es un reactante de fase aguda cuya síntesis hepática aumenta en respuesta a cuadros inflamatorios, infecciosos o neoplásicos. La síntesis de haptoglobina se disminuye en las hepatopatías. La haptoglobina disminuye en la anemia megaloblástica y en los procesos de hemólisis intramedular (eritropoyesis inefectiva). Por lo tanto, el empleo de este parámetro es cuestionable.

Disminución de la hemoglobina glicosilada (Hb A_1): se reduce en la hemólisis pero la interpretación es complicada si el paciente presenta diabetes mellitus o anemia por hemorragia aguda.

Signos de hemólisis intravascular: cuando los eritrocitos son destruidos en la circulación o si la hemólisis extravascular es tan rápida que supera la capacidad del sistema monocítico-macrófago hay liberación de hemoglobina libre en el plasma. Estos hallazgos son útiles porque pueden limitar de un modo importante el diagnóstico diferencial (Tabla 7-1).

Hemoglobinuria paroxística nocturna
Anemias hemolíticas microangiopáticas
Algunas anemias hemolíticas inmunes Reacción hemolítica transfusional por incompatibilidad ABO Hemoglobinuria paroxística al frío Anemia hemolítica autoinmune severa por anticuerpos fríos y calientes
Asociadas a infecciones Malaria ("fiebre de las aguas negras") Sepsis por clostridios
Lesión térmica
Secundaria a sustancias químicas Aplicación intravenosa de agua destilada Reacciones a drogas en presencia de déficit de G6PDH

Tabla 7-1. *Causas de hemólisis intravascular.*

- **Hemoglobinemia alta**
- **Hemoglobinuria:** si la hemoglobina plasmática supera la capacidad de unión de la haptoglobina, los dímeros se excretan provocando hemoglobinuria. La orina toma color rosado pálido, rojo intenso o casi negro similar a la "CocaCola". En algunos casos puede ser difícil diferenciar entre hemoglobinuria y mioglobinuria. Una forma práctica de hacerlo es centrifugar una muestra de sangre anticoagulada y observar el plasma. Si es rojizo es hemoglobinuria, en cambio en la mioglobinuria el color del plasma es normal.
- **Excreción urinaria de hierro:** como se explicó antes, una fracción de la hemoglobina filtrada en el glomérulo se reabsorbe en el túbulo proximal donde es catabolizada in situ y el hierro del heme es incorporado a la ferritina y hemosiderinuria del epitelio renal, de tal modo que cuando se descama se puede detectar hemosiderina en la orina mediante la coloración de azul de Prusia.

Signos de eritropoyesis acelerada

Reticulocitosis: es el indicador más útil y práctico de eritropoyesis aumentada y representa integridad funcional de la médula ósea. Requieren coloración especial con azul de metileno o brillante de cresilo

Material protegido por derechos de autor

para ser evidenciados. Se aumentan, además de la hemólisis aguda o crónica, después de una hemorragia y del tratamiento específico de la anemia por déficit de hierro, folato o vitamina B_{12}. Los reticulocitos son eritrocitos jóvenes que salen a la circulación aún con restos de ácido ribonucleico el cual se pierde al cabo de 24 horas. Su número normal es de 0.2 a 2% de la masa de glóbulos rojos que equivale en números absolutos de 40 a 100.000/mm^3. En teoría, el porcentaje de reticulocitos puede elevarse por mayor concentración en la circulación o por disminución de las células maduras. Por este motivo algunos autores prefieren corregirlo multiplicando el porcentaje de reticulocitos por la proporción entre el hematocrito del paciente y el normal promedio que se asume es de 45. Sin embargo, estos recuentos corregidos no son indicadores perfectos de la producción, porque el porcentaje de reticulocitos puede alterarse por la liberación prematura de la médula ósea (desplazamiento). El índice de producción reticulocitaria (IPR) tiene en cuenta el "desplazamiento" y la anemia, y se calcula así:

$$IPR = \frac{\text{Porcentaje reticulocitos}}{\text{Intervalo de maduración (días)}} \times \frac{\text{Hto paciente}}{45}$$

El grado de "desplazamiento" se vincula con la intensidad de la estimulación a cargo de la eritropoyetina. Así es que el intervalo de maduración de los reticulocitos en la circulación es de 1 día cuando el hematocrito es de 45, 1,5 si es de 35, 2 días si es de 25 y 2,5 días si es de 15. Por ejemplo: hematocrito=25; reticulocitos =20%,

$$IPR = \frac{20}{2} \times \frac{25}{45} = 5.5$$

significa que la producción eritrocitaria se aumentó 5.5. veces. En la mayoría de las anemias hemolíticas el recuento de reticulocitos se incrementa a niveles que se correlacionan con la gravedad del proceso. Las excepciones se registran en la crisis aplástica o en las crisis megaloblásticas en las que no hay aumento de reticulocitos sino que por el contrario están disminuidos reflejando infección por parvovirus o carencia de depósitos de folatos, respectivamente asociada con el fenómeno hemolítico.

Eritroblastos circulantes: esto es, presencia en la sangre periférica de eritrocitos nucleados más inmaduros que los reticulocitos. Las anemias hemolíticas son ejemplos de las denominadas anemias leucoeritroblásticas caracterizadas por el hallazgo en periferia de formas rojas y blancas inmaduras como expresión del "stress" a que está sometida la médula ósea. Por esta misma razón puede encontrarse leucocitosis neutrofílica y trombocitosis. Sin embargo, la presencia de leucopenia o trombocitopenia alerta la posibilidad de hemoglobinuria paroxística nocturna, lupus eritematoso sistémico y ocasionalmente la anemia hemolítica autoinmune idiopática.

En los frotis coloreados se observa policromatofilia como reflejo de la reticulocitosis y punteado basófilo. En la mayoría de los fenómenos hemolíticos hay macrocitosis secundaria a la estimulación de la eritropoyetina y a la reticulocitosis. Las excepciones son la enfermedad falciforme y la esferocitosis hereditaria, en las cuales el defecto propio de las células tiende a reducir su tamaño.

Hiperplasia eritroide: la médula ósea en la hemólisis muestra disminución de la proporción de precursores mieloides a eritroides (relación M:E < 1.5:1). En ocasiones además puede observarse maduración megaloblástica la cual traduce deficiencia de folatos en el contexto de una anemia hemolítica. Sin embargo, rara vez es necesario efectuar estudio de médula ósea pues la reticulocitosis indica adecuada función medular, a no ser que sobre bases clínicas el médico quiera descartar alguna otra patología adicional a la anemia hemolítica.

Alteraciones morfológicas específicas

El procedimiento más costo-efectivo para determinar la etiología de la anemia hemolítica es el examen detallado del frotis de sangre periférica pues puede sugerir en ocasiones alguna patología específica. Así por ejemplo, los microesferocitos son típicos de la esferocitosis hereditaria pero se pueden observar también en la anemia hemolítica auto-inmune, lesión térmica e hipofosfatemia. Las células "en blanco de tiro" o células diana se observan en las talasemias y otras hemoglobinopatías, los eritrocitos ovales o eliptocitos son específicos de la eliptocitosis hereditaria, las células en hoz o drepanocitos se presentan en la enfermedad falciforme y los esquistocitos orientan hacia la investigación de una anemia hemolítica microangiopática. Otras formas raras son los acantocitos y los estomatocitos, presentes en la acantocitosis y en la estomatocitosis hereditaria respectivamente.

Material protegido por derechos de autor

También está descrita la eritrofagocitosis o presencia de fagocitos con glóbulos rojos pero este hallazgo es inespecífico de hemólisis y es inusual.

La autoaglutinación se registra en la enfermedad hemolítica inmune provocada por crioaglutininas.

Enfoque diagnóstico

El diagnóstico de certeza de las anemias hemolíticas se establece en dos pasos: primero, por la demostración de hemólisis y segundo, por la determinación de la causa. En la práctica clínica es común intentar cumplir con el segundo objetivo antes de lograr el primero. La reversión de la secuencia de este proceso puede ser improductiva y costosa en tiempo y dinero.

Determinación de la presencia de anemia hemolítica: en forma sistemática debe demostrarse hemólisis antes de emprender cualquier otro estudio. La anemia acompañada de signos de destrucción aumentada y producción eritrocitaria acelerada es indicativa de hemólisis. Independiente del volumen corpuscular medio, la reticulocitosis con hiperbilirrubinemia y deshidrogenasa láctica alta sugieren proceso hemolítico. Como se dijo anteriormente, la hemorragia y la recuperación del déficit de hierro, folato y vitamina B12 cursan con respuesta reticulocitaria alta. Eventualmente la mieloptisis y la mielofibrosis pueden mostrar reticulocitosis por desplazamiento.

La presencia simultánea de anemia e ictericia acolúrica sugiere anemia hemolítica pero la eritropoyesis inefectiva y la hemorragia en cavidades pueden cursar con ambas. La anemia megaloblástica puede cursar con ictericia debido a la eritropoyesis inefectiva y hemólisis intramedular, pero el recuento de reticulocitos es bajo. Después de hemorragia retroperitoneal o en otros compartimientos tisulares, se desarrolla anemia con reticulocitosis y también puede agregarse hiperbilirrubinemia indirecta por reabsorción de los derivados de la degradación de la hemoglobina. El diagnóstico en este caso depende de la identificación de la hemorragia y de la corrección de la anemia, hiperbilirrubinemia y reticulocitosis una vez cesa la hemorragia.

Si hay ictericia acolúrica sin anemia podríamos estar ante un paciente con hemólisis compensada, síndrome de Gilbert u otras alteraciones del catabolismo de la bilirrubina. En el primer caso hay reticulocitosis y a veces formas eritrocitarias que orientan hacia hemólisis, en cambio en las otras no hay reticulocitosis.

Determinación de la causa específica

Después de demostrar hemólisis se aborda el problema de la etiología específica de la anemia hemolítica. Para este efecto se han propuesto varias clasificaciones que apuntan hacia la fisiopatología pero no son satisfactorias para el médico clínico (Tabla 7-2). Algunos autores las clasifican en agudas y crónicas pero en el transcurso de ésta últimas pueden existir ataques agudos. Otros las dividen en adquiridas y heredadas, lo cual correlaciona en cierta medida con la patogenia, pues las heredadas son en general por defecto intrínseco del eritrocito y las adquiridas por defecto extracorpuscular. Sin embargo esta clasificación no es práctica.

Quizás es de mayor valor clasificarlas en hemólisis intravascular vs. extravascular cuando la clínica (orinas color rojo u oscuros por hemoglobinuria) sugiere destrucción intravascular pues en este caso el diagnóstico diferencial se estrecha (Tabla 7-1).

Conviene solicitar estudio de frotis periférico y una prueba antiglobulínica o Coombs directo. Con base en la información recogida en la historia clínica y los resultados de estas dos pruebas, se puede clasificar la anemia hemolítica en cinco categorías:

a. El diagnóstico es claro por la exposición obvia a agentes infecciosos, físicos ó químicos. Es el caso por ejemplo de los pacientes que consultan por fiebre y escalofríos, se presentan con anemia, ictericia y esplenomegalia y provienen de área malárica. El primer examen que realiza el médico es una gota gruesa (hemoparásitos) para confirmar la malaria. No es necesario efectuar prueba de Coombs ni ninguna otra prueba.

b. Pacientes con hemólisis y prueba de Coombs directa positiva orientan hacia anemia hemolítica inmune.

c. Pacientes con hemólisis cuyo extendido de sangre muestra esferocitos y la prueba de Coombs directa es negativa son portadores de esferocitosis hereditaria. La fragilidad osmótica aumentada y la historia familiar ayudan a confirmar el diagnóstico. Se debe saber que la anemia hemolítica autoinmune puede cursar con esferocitos en el extendido de sangre periférica, fragilidad osmótica aumentada y eventualmente la reacción antiglobulínica es negativa, para demostrar los autoanticuerpos se requiere procedimientos más sensibles que la prueba de Coombs de rutina.

d. Pacientes con hemólisis, prueba de Coombs

Material protegido por derechos de autor

Heredadas	Adquiridas
A. **Defectos de la membrana:** Esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, acantocitosis, estomatocitosis hereditaria.	A. **Anemias hemolíticas inmunes:** Anemia hemolítica autoinmune, transfusión de sangre incompatible, enfermedad hemolítica del recién nacido.
B. Déficit de enzimas eritrocitarias: Piruvato kinasa, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.	**B. Anemias hemolíticas traumáticas y microangiopáticas:** Enf. cardíaca, HELLP, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica.
C. Defectos de la globina: Enf. falciforme, hemoglobinopatías, talasemia, hemoglobinas inestables.	**C. Agentes infecciosos:** Malaria, clostridios.
	D. Sustancias químicas, drogas y venenos
	E. Agentes físicos:Lesión térmica.
	F. Defecto genético adquirido: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Tabla 7-2. *Clasificación etiológica* ***y patogénica de las enfermedades hemolíticas.***

negativa y otras alteraciones morfológicas eritrocitarias en el frotis de sangre periférica: drepanocitos, eliptocitos, esquistocitos, **diano**citos que sugieren enfermedad de células falciformes, eliptocitosis hereditaria, anemias hemolíticas microangiopáticas y talasemias u otras hemoglobinopatías respectivamente.

e. Pacientes con hemólisis sin alteraciones morfológicas específicas y prueba de **Coombs** negativa. En estos casos es necesario **solicitar** varios estudios con el fín de determinar la etiología: electroforesis de hemoglobina, **fragilidad** osmótica, desnaturalización por calor para **las** hemoglobinas inestables, evaluación de **déficit** de piruvato kinasa y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, además exámenes para **descartar** hemoglobinuria paroxística nocturna. **Si todos** los resultados son normales es difícil establecer el diagnóstico y se requeriría de investigaciones especializadas para demostrar una deficiencia enzimática eritrocitaria rara.

Este último abordaje propuesto es más satisfactorio en la práctica pues abarca los elementos **clínicos, se fundamenta inicialmente apenas en dos pruebas (extendido de sangre periférica y prueba de Coombs directa) y descarta las etiologías más frecuentes. En los siguientes capítulos se tratarán cada uno de estos temas con mayor amplitud.**

LECTURAS RECOMENDADAS

Lee R. Anemia: a diagnostic strategy. . En: Lee R, Foerster J, Lukens J, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 10ª ed. Baltimore, Maryland. Williams & Wilkins 1999:908-940

Lee R. Hemolytic disorders: general considerations. En: Lee R, Foerster J, Lukens J, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 10ª ed. Baltimore, Maryland. Williams & Wilkins 1999:1109-1131

Schnall S, Berliner N, Duffy T and Benz E: Approach to the adult and child with anemia. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S et al, eds. Hematology: basic principles and practice. 3ª ed. New York, NY. Churchill Livingstone 2000: 367-382

Material protegido por derechos de autor

Anemias hemolíticas adquiridas

8

Dr. José Domingo Torres Hernández
Dra. María Fabiola Vizcarra Reyes

En general en las anemias hemolíticas adquiridas el trastorno fundamental es extrínseco al eritrocito. Las excepciones son: 1) Hemoglobinuria paroxística nocturna que es una enfermedad adquirida secundaria a un problema eritrocitario intrínseco; 2) el déficit de ciertas enzimas como la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), defecto intrínseco hereditario que se manifiesta en presencia de un elemento extrínseco, casi siempre una droga y 3) la lesión térmica que provoca compromiso eritrocitario intrínseco adquirido.

En las anemias hemolíticas adquiridas la destrucción del eritrocito es extravascular y en muchos otros casos es intravascular. Se clasifican en dos grupos: inmunes y no inmunes.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNES

Son trastornos adquiridos en los que la destrucción de los eritrocitos se produce por autoanticuerpos o aloanticuerpos (según sea el antígeno eritrocitario contra el cual van dirigidos, propio o extraño). En la tabla 8-1 se muestra su clasificación.

Anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI)

Se clasifican de acuerdo con las propiedades térmicas de los auto-anticuerpos involucrados. Los anticuerpos de reacción en caliente se fijan a los glóbulos rojos con mayor avidez a 37º C, mientras que los de reacción en frío casi nunca interactúan con los antígenos eritrocitarios a temperatura corporal normal, pero exhiben afinidad cada vez mayor a medida que el entorno se aproxima a 0ºC. Los anticuerpos de reacción en caliente suelen ser inmunoglobulina G (IgG) y los de reacción en frío inmunoglobulina M (IgM). Los primeros facilitan el secuestro esplénico de los eritrocitos sensibilizados (destrucción extravascular) y los últimos causan destrucción inmediata intravascular por mecanismos dependientes del complemento o secuestro hepático. Puede existir AHAI mixta por anticuerpos de reacción en caliente y en frío. En la tabla 8-2 se describen las principales características de los anticuerpos fríos y calientes.

1. AHAI con anticuerpos de reacción en caliente: es relativamente rara, se estima una incidencia de 10 casos por cada millón de habitantes. Es más común en mujeres. Aunque ocurre en todas las edades, es más usual en la edad media de la vida.

1. Autoinmunes
- a. Anticuerpos calientes
  - i. Idiopática
  - ii. Secundaria a otras enfermedades: linfoma, lupus, infección
- b. Anticuerpos fríos
  - i. Idiopática (enfermedad de aglutininas frías)
  - ii. Secundaria a otras enfermedades: linfoma, micoplasma, mononucleosis infecciosa
- c. Hemoglobinuria paroxística al frío

2. Isoanticuerpos
- a. Eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica del recién nacido
- b. Reacciones transfusionales

3. Inducida por droga

Tabla 8-1. *Clasificación de las anemias hemolíticas inmunes.*

Material protegido por derechos de autor

Característica	Anticuerpo caliente	Anticuerpo frío
Tipo de inmunoglobulina	Generalmente IgG	Generalmente IgM
Temperatura óptima	37º	<37º
Activación del complemento	Ninguna o poca	Si
Aglutininas en salino	No o pocas	Aumentadas
Especificidad antigénica	Frecuente con antígenos Rh	I, H, M, N
Coombs directo		
Antiglobulina	++++	++
Anti-IgG	++++	0
Anti-complemento	0/+	++ / ++++
Coombs indirecto		
Antiglobulina	0/++	+++
Anti-IgG	0/++	0
Anti-complemento	0	+++

Tabla 8-2. Características de los anticuerpos de las anemias hemolíticas inmunes.

La enfermedad puede **hacer su aparición de una** manera aguda, con síntomas de anemia intensa de rápido desarrollo, disnea de pequeños esfuerzos y signos de falla cardíaca congestiva, **fiebre,** ictericia, dolor abdominal y lumbar y hemoglobinuria. **En** otras ocasiones puede **instaurarse de un modo** gradual y curso crónico **con síntomas de una** anemia leve a moderada: **fatiga fácil, cansancio,** cefalea, disnea de grandes **esfuerzos y alteraciones** del ánimo.

Los hallazgos clínicos **más notables son la** palidez y la ictericia acolúrica. Hay esplenomegalia en una tercera parte **de los** pacientes. El **bazo es** palpable entre 2-8 **cm** debajo del borde **costal** izquierdo especialmente después de varios meses de anemia hemolítica persistente. Aunque la fiebre y la linfadenopatía pueden presentarse en **la AHAI** su presencia o el hallazgo de hipertensión, falla renal, brote cutáneo, hepatomegalia, petequias y equimosis debe alertar al médico la posibilidad de una enfermedad subyacente.

El laboratorio refleja **la intensidad del proceso** hemolítico y la respuesta **de la médula ósea a la** anemia. En casos fulminantes, la anemia es severa y los reticulocitos se elevan por encima de 40%. **En** casos menos severos, **la anemia es leve con un** ligero aumento de los reticulocitos. Entre estos dos extremos hay muchas variaciones. En el extendido de la sangre se observan microesferocitos, anisocitosis, autoaglutinación, policromatofilia, algunos eritrocitocitos fragmentados, eritroblastos y ocasionalmente eritrofagocitosis. Por lo general, hay leucocitosis con formas inmaduras de la serie mieloide como bandas, metamielocitos y mielocitos. Las plaquetas pueden estar normales o disminuidas. Aunque la fragilidad osmótica está aumentada no se justifica la realización de esta prueba. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide. En las formas crónicas o muy intensas la eritropoyesis puede ser megaloblástica por deficiencia de folatos. Como reflejo del proceso hemolítico hay elevación de la bilirrubina indirecta y la deshidrogenasa láctica con reducción de los niveles de haptoglobina. En casos raros puede haber hemólisis intravascular con hemoglobinuria y hemosiderinuria.

La distinción entre AHAI y las otras formas de anemia hemolítica depende de la positividad de la prueba antiglobulina directa, más conocida como prueba de Coombs directa. Esta prueba detecta el distintivo de la AHAI, la presencia de IgG o complemento unido a la membrana. Se realiza lavando los glóbulos rojos libres de plasma del paciente, se

Material protegido por derechos de autor

agrega el reactivo de antiinmunoglobulina humana, se centrifuga y por último se lee la aglutinación positiva cuando el eritrocito tiene unido a su membrana inmunoglobulina o complemento (Figura 8-1). Si la prueba de Coombs directa es positiva conviene repetirla con reactivos específicos para IgG y C3d. La prueba de Coombs, como cualquier otro estudio de laboratorio, requiere interpretación. Un resultado positivo puede ocurrir en un individuo sano y es posible en unos raros casos de AHAI una prueba negativa. Un resultado positivo aislado no significa anemia hemolítica. Se ha descrito frecuencias de falsos positivos en pacientes hospitalizados tan altas como un 15%. En un 80% de pacientes con AHAI, los autoanticuerpos están presentes en el suero tanto como en la membrana del eritrocito. La prueba de Coombs indirecta detecta la presencia de estos anticuerpos circulantes en el suero del paciente. El título de crioaglutininas es negativo en la mayoría de pacientes (título inferior a 1:64) pero algunas veces pueden verse títulos de 1:512.

El tratamiento de primera línea son los esteroides a dosis de 1-2 mg / kg de peso por día de prednisona dependiendo de la severidad de la enfermedad. El médico también puede considerar empezar con dosis inferiores (0.6 mg / kg / día) en ancianos, en especial si están inmovilizados, padecen osteoporosis, hay infección concomitante o complicaciones debilitantes. A menudo hay mejoría en la primera semana pero la dosis inicial debe sostenerse por los menos durante dos o tres semanas después de lo cual se inicia disminución progresiva hasta la dosis de mantenimiento. Los corticoesteroides interfieren con la expresión y función de los receptores Fc de los macrófagos reduciendo su capacidad de depuración de eritrocitos cubiertos con Ig o C3b y a más largo plazo disminuyen la producción de anticuerpos. Cuando el paciente no responde a los esteroides, requiere dosis altas de éstos (> 10-20 mg / día) o presenta efectos colaterales difíciles de tratar, se debe recurrir a la esplenectomía. Este procedimiento puede ser efectivo porque remueve un órgano con alta capacidad de fagocitosis y de producción de anticuerpos. La respuesta a la esplenectomía no correlaciona con la edad del paciente, presencia o ausencia de desorden linfoproliferativo subyacente, la respuesta previa a los esteroides, la fuerza de la prueba de antiglobulina, o el patrón de secuestro de eritrocitos

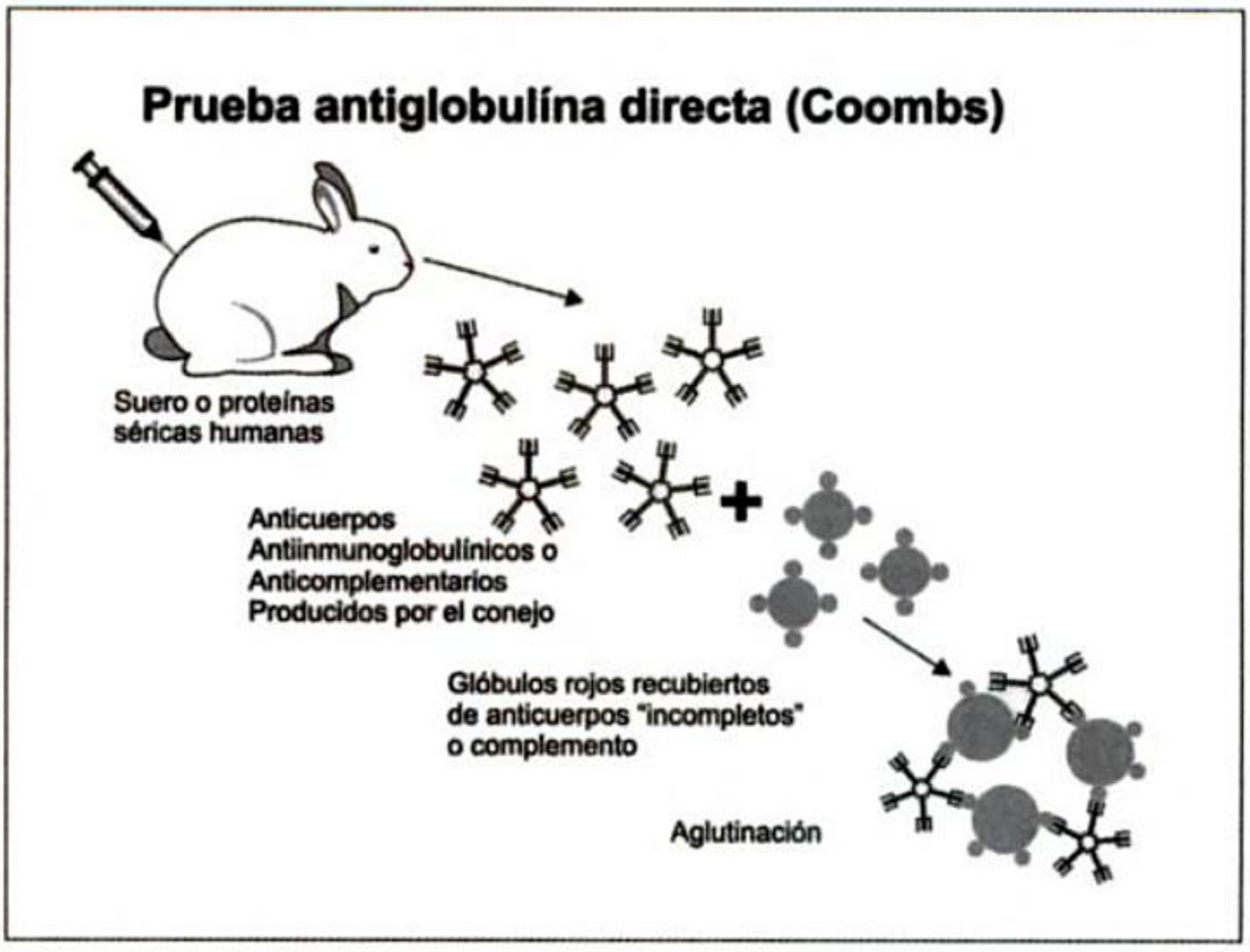


Figura 8-1. *Prueba de Coombs o antiglobulina directa.*

Material protegido por derechos de autor

marcados con Cr^{51} detectado con gammagrafía. Debido al riesgo de infecciones severas por neumococo es recomendable vacunar al paciente previo a la esplenectomía y también el uso rápido de antibióticos en enfermedades febriles. El empleo de citostáticos como la ciclofosfamida o la azathioprina se reserva para los casos refractarios.

La transfusión de glóbulos rojos es problemática en los pacientes con AHAI pues las pruebas cruzadas o de compatibilidad son positivas. Para diferenciar entre autoanticuerpos y aloanticuerpos y seleccionar unidades de eritrocitos de un donante adecuado es necesario efectuar varias pruebas especializadas de inmunohematología como dilución de suero del paciente antes del estudio de compatibilidad, pruebas de autoadsorción o adsorción alogénica y fenotipo extendido de los glóbulos rojos. Sin embargo, en situaciones de emergencia los pacientes con AHAI se transfunden con glóbulos rojos que dan reacciones más débiles en las pruebas de compatibilidad que otras unidades incompatibles y el autocontrol. En todo caso debe considerarse un evento de alto riesgo y extremarse las medidas de vigilancia. En lo posible utilizar filtros desleucocitadores y transfundir la menor cantidad necesaria para el equilibrio hemodinámico del paciente.

Hasta en la mitad de casos de AHAI con anticuerpos de reacción en caliente se detecta una enfermedad subyacente como lupus eritematoso diseminado u otra enfermedad del colágeno, leucemia linfoide crónica, linfoma o enfermedad de Hodgkin. A veces se asocia a una malignidad o a infecciones virales como influenza, citomegalovirus y coxsackie. La prueba de Coombs puede ser positiva para IgG o C3 o ambas. Por lo general hay poca hemólisis y no correlaciona con la gravedad de la enfermedad subyacente. Los mismos principios del tratamiento enunciado para las formas idiopáticas se siguen en las formas secundarias pero además el tratamiento de la enfermedad de base contribuye a su control.

2. AHAI con anticuerpos de reacción en frío o enfermedad por aglutininas frías: es causada por autoanticuerpos antieritrocitarios (aglutininas frías) que se unen a los glóbulos rojos a temperaturas frías (4-18º C). El suero de las personas normales contienen títulos bajos de crioaglutininas policlonales considerados benignos pues no producen enfermedad. Durante ciertas infecciones o estados se pueden elevar estos títulos policlonales de crioaglutininas y potencialmente se puede desarrollar una forma transitoria de anemia hemolítica (Micoplasma pneumoniae, virus Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana). También se ha descrito en enfermedades del colágeno.

Por el contrario, las aglutininas frías monoclonales son casi siempre patológicas y se derivan de una expansión monoclonal de linfocitos B tal como se observa en la enfermedad por aglutininas frías crónica o idiopática, la cual puede progresar a un linfoma franco. En esta forma crónica, los pacientes se presentan con anemia de moderada intensidad y ataques de acrocianosis precipitados por la exposición al frío. La acrocianosis se origina por la aglutinación intra-arteriolar de eritrocitos en los extremos de los dedos de la mano y del pie, la nariz y las orejas. Puede presentarse gangrena de los dedos de las extremidades. Algunos desencadenan hemoglobinuria lo que correlaciona con la potencialidad hemolítica de los anticuerpos para inducir hemólisis intravascular. La anemia hemolítica depende de la capacidad de las crioaglutininas para iniciar la activación del complemento en la superficie de los eritrocitos. La mayoría de los pacientes tienen más de 40 años de edad y muchos de ellos padecen una neoplasia de células B como linfoma, macroglobulinemia de Waldenström o leucemia linfoide crónica. La presencia de adenomegalias o esplenomegalia sugiere la presencia de un desorden linfoproliferativo. En otros pacientes la enfermedad se presenta en forma primaria o idiopática y no es frecuente encontrar esplenomegalia.

Al extraerse del paciente la sangre, muestra autoaglutinación inmediata, lo que dificulta los recuentos celulares, los extendidos de sangre y la clasificación sanguínea. Por esta razón los elementos de extracción y procesamiento de la sangre (jeringa, aguja, tubos, laminillas) deben calentarse a 37º C. En los extendidos se observa anisocitosis, microesferocitosis, policromatofilia y eritroblastos circulantes. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide. En las crisis hemolíticas puede identificarse en la orina hemoglobina y hemosiderina. La prueba de Coombs directa es positiva con reacciones débiles por lo que se prefiere realizar la prueba con anti-complemento (anti C3). El título de crioaglutininas es superior de 10^2 pero pueden ser reversibles cuando la temperatura asciende a 37º C (Tabla 8-3).

El tratamiento de la enfermedad por aglutininas frías depende de la gravedad de los síntomas y de la enfermedad subyacente si existe. En la forma

Material protegido por derechos de autor

Entidad clínica	Título	Característica	Especificidad antigénica	Hemólisis
Normal	< 50	Policlonal	Anti I, anti Le, anti H	No
Post-infección	$10^2 - 10^4$	Policlonal	Anti I	Severa
Transtornos linfoproliferativos	$10^2 - 10^6$	Monoclonal	Anti I	Discreta
Enf crioaglutininas idiopática	$10^2 - 10^6$	Monoclonal	Anti I	Discreta

Table 8-3. *Características de las aglutininas frías según el contexto clínico.*

primaria o idiopática el curso es crónico con sobrevida prolongada y es frecuente la alternancia de remisiones y exacerbaciones espontáneas. La anemia por lo general es leve y la simple medida de evitar la exposición al frío es muy beneficiosa. La prednisona no es útil en la mayoría de pacientes pues es mediada por IgM y sólo sirve en los casos raros mediados por crioaglutininas IgG con alta amplitud térmica. La esplenectomía tampoco suele ser efectiva porque la hemólisis es intravascular y el hígado es el sitio de secuestro de los eritrocitos sensibilizados con C3b. Sin embargo se ha intentado con éxito cuando hay esplenomegalia en donde se halla a veces linfoma esplénico en el estudio anatomopatológico. La plasmaféresis puede ser una alternativa en situaciones agudas. Hay informes recientes de uso de anticuerpos monoclonales contra el antígeno CD20 de los linfocitos B (Rituximab) con buenos resultados. Los agentes alquilantes orales tipo clorambucil o ciclofosfamida sirven en muchos pacientes con formas secundarias debido a su efecto sobre las neoplasias de células B y de vez en cuando benefician a pacientes con la forma primaria de la enfermedad. Cuando la enfermedad por crioaglutininas hace parte de una malignidad de células B establecida, la severidad del cuadro va en paralelo con la actividad de la neoplasia y su tratamiento. Por último, la enfermedad por aglutininas frías transitoria postinfecciosa es autolimitada. Sólo se recomienda soporte transfusional, ácido fólico y evitar temperaturas frías. No son útiles ni esteroides ni la esplenectomía.

3. Hemoglobinuria paroxística al frío (HPF): hay dos grupos distintos de HPF, uno en personas con sífilis terciaria o congénita, y otro en niños y adultos jóvenes que desarrollan la enfermedad posterior a una enfermedad viral. Ambas formas son raras. Con exposición al frío, los pacientes experimentan paroxismos de hemoglobinuria caracterizada por orina oscura y síntomas constitucionales como fiebre, lumbalgia, cólico abdominal y escalofrío. Pueden desarrollar anemia severa, ictericia y algunas veces falla renal. La forma viral es autolimitada, con una duración de 2 a 3 semanas.

El anticuerpo responsable de la HPF es del tipo de IgG el cual fija los dos primeros componentes del complemento en temperatura fría y completa la cascada con temperatura de 37º C. Se conoce con el nombre de anticuerpo de Donath-Landsteiner, quienes fueron los primeros que lo describieron y tiene especificidad por el antígeno P. Casi siempre la prueba de Coombs es negativa pero en forma ocasional hay reacciones débiles cuando la prueba se hace con anti-complemento.

Se debe tratar la sífilis en los casos secundarios pero en general el tratamiento es de soporte con transfusiones de glóbulos rojos para aliviar síntomas y evitar bajas temperaturas. Así mismo debe suministrarse ácido fólico.

Anemias hemolíticas por isoanticuerpos

1. Enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal: es un trastorno hemolítico producido por el paso transplacentario de anticuerpos maternos que reaccionan con los eritrocitos del niño y producen anemia, eritropoyesis compensatoria, eritroblastos circulantes, ictericia e insuficiencia cardíaca.

Los eritrocitos fetales pueden entrar a la circulación materna y si poseen antígenos ausentes en la madre, pueden inducir la producción de anticuerpos maternos los cuales al atravesar la placenta, entran

Material protegido por derechos de autor

en la circulación fetal y destruyen los eritrocitos del feto. La mayoría de casos corresponden a incompatibilidad del sistema Rh, principalmente anti D. Otros pocos son por incompatibilidad ABO y un porcentaje reducidísimo es debido a incompatibilidad de los otros sistemas antigénicos como el anti-Kelly, anti E o anti c. Sólo los anticuerpos "incompletos" o IgG cruzan la barrera placentaria. Se requiere inmunización previa de las madres Rh negativas por intermedio de una transfusión de eritrocitos Rh positivos o embarazo previo con hemorragia feto-materna. El contacto con los glóbulos rojos fetales puede darse en cualquier trimestre pero es más frecuente durante el parto. Para el estímulo inicial se necesitan más de 0.5 ml de sangre fetal. Estímulos pequeños en los embarazos subsiguientes incrementan la producción de anticuerpos. Debido a las características inmunogénicas del sistema Rh, en el segundo embarazo el 17% pueden estar sensibilizadas. La incompatibilidad ABO (madre grupo O y feto del grupo A o B) protege contra la sensibilización al Rh por existir aglutininas naturales anti A y anti B que remueven los eritrocitos de la circulación. La eritroblastosis fetal secundaria a incompatibilidad ABO puede presentarse desde el primer hijo debido a la presencia espontánea de anticuerpos anti A y anti B en el suero de las madres de grupo O.

En el niño hay anemia que puede ser severa y conducir a muerte intrauterina. Después del nacimiento el niño se torna ictérico debido a hiperbilirrubinemia indirecta la cual en niveles superiores a 20 mg/dL se deposita en el sistema nervioso central y produce kernícterus con potenciales secuelas neurológicas. Al examen físico puede encontrarse hepatoesplenomegalia. Los casos que cursan con anemia intensa pueden exhibir un síndrome edematoso y falla cardíaca. En el extendido de sangre puede evidenciarse eritroblastos y leucocitosis secundarios a la hiperplasia eritropoyética y hematopoyética compensatoria. La prueba de Coombs directa en el niño es positiva y la madre tiene un rastreo de anticuerpos irregulares en su suero positivo (prueba de Coombs indirecta positiva). Por lo general la madre tiene el factor Rh negativo, de lo contrario debe explorarse incompatibilidad ABO o de otro sistema antigénico.

El tratamiento se fundamenta en la exanguinotransfusión o cambio de sangre del niño, una o más veces, por sangre Rh negativa, lo que permite eliminar cerca del 80% de los anticuerpos adheridos a los eritrocitos y el exceso de bilirrubina. Este procedimiento es más importante en los niños prematuros. En ocasiones la fototerapia y el soporte transfusional es suficiente. Con el fin de evitar la muerte intrauterina en los casos severos se recurre a la transfusión intrauterina de sangre Rh negativa. La prevención de la enfermedad consiste en la aplicación de globulina hiperinmune anti Rh a la madre Rh negativa que todavía no está sensibilizada, cuando el hijo es Rh positivo, en las primeras 72 horas después del parto. Algunos recomiendan una dosis adicional en la semana 28 de embarazo. También debería suministrarse después de un aborto o embarazo ectópico. La dosis usual es de 1 mL que contiene 300 microgramos de anti D. Esta dosis inactiva alrededor de 10 mL de glóbulos rojos fetales. En la actualidad el principal enfoque de la eritroblastosis fetal es el preventivo.

2. Reacción hemolítica transfusional incompatible o por isosensibilización: ver capítulo de transfusión sanguínea.

Anemias hemolíticas inmunes inducidas por drogas

Fue frecuente en el pasado cuando se suministraban dosis grandes de penicilina >20 millones U/día y cuando se usaba alfa metildopa en el tratamiento de la hipertensión. En la actualidad no es usual en la práctica clínica.

Cuatro mecanismos distintos se asocian con este tipo de desorden. El primero es de tipo hapteno en el que el paciente hace anticuerpos contra una droga (p.ej., la penicilina) que se une a un determinante hapténico en la membrana del eritrocito. Se calcula que un 3% de los pacientes que reciben dosis masivas de penicilina venosa tienen una prueba de Coombs directa positiva y sólo una pequeña fracción de éstos desarrollan anemia hemolítica. Esta suele ser moderada pero si no se descubre puede comprometer la vida del paciente. Con la suspensión de la droga hay recuperación aunque puede tardar varias semanas. Guías para el diagnóstico incluyen: un contexto clínico compatible, Coombs directo positivo, Coombs indirecto negativo y falla de los anticuerpos eluídos de los eritrocitos para unirse a eritrocitos normales. El diagnóstico se establece cuando tanto el "eluado" (fracción resultante de la separación por diferentes medios de los anticuerpos adheridos a la membrana del glóbulo rojo) como el suero del paciente reaccionan con eritrocitos cubiertos con penicilina. Otras drogas que comparten este mismo mecanismo son

Material protegido por derechos de autor

la cefalotina, cefaloridina, cefotaxime, ampicilina, meticilina y carbenicilina.

El segundo mecanismo involucra complejos inmunes. La droga o su metabolito se une a una proteína plasmática y forma un conjugado inmunogénico. Se origina un anticuerpo contra este conjugado que al interactuar produce un complejo inmune el cual se deposita sobre la membrana del eritrocito en donde se activa el complemento. El resultado es el de un episodio típico de hemólisis intravascular con hemoglobinemia, hemoglobinuria y aún daño renal. La prueba de Coombs directa es positiva solamente cuando se utiliza reactivo anticomplemento. Este mecanismo explica la anemia hemolítica asociada con diclofenac, quinina, quinidina, hidroclorotiazida, rifampicina, sulfas, dipironas, melfalán, insulina, tetraciclina, acetaminofén, sulfonilúrea, cefotaxime y ceftriaxona.

El tercer mecanismo es el de la aglutinación no específica. Los pacientes que reciben drogas como la cefalotina pueden tener pruebas de Coombs directa positivas y anemia hemolítica en relación con las dosis. El mecanismo no está bien definido pero puede estar relacionado con la modificación de la membrana por la droga o con sensibilización in vivo a drogas.

El cuarto mecanismo es el autoinmune. El ejemplo clásico es la alfa metildopa o aldomet el cual induce autoanticuerpos antieritrocitarios auténticos. Hasta un 20% de los pacientes que reciben este medicamento pueden presentar prueba de Coombs directa positiva, pero pocos desarrollan anemia hemolítica. La prueba puede tardar varios meses para tornarse positiva después del inicio de la droga. En los pacientes con anemia hemolítica, la suspensión de la droga resulta en cesación gradual del proceso hemolítico y en la desaparición del autoanticuerpo, el cual tiene en la mayoría de veces especificidad por el sistema Rh. Los hallazgos serológicos son indistinguibles de los de la anemia hemolítica autoinmune: prueba de Coombs directa positiva, prueba de Coombs indirecta positiva en muchas ocasiones, y un "eluado" que reacciona contra eritrocitos normales. A diferencia de los ejemplos precedentes, la droga no es necesaria en los sistemas de las pruebas para demostrar la presencia de los anticuerpos. Los pacientes que consumen aldomet a menudo tienen anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, y anticuerpos contra las células parietales gástricas, además de los autoanticuerpos antieritrocitarios. Los mecanismos mediante los cuales el aldomet induce autoanticuerpos son desconocidos pero se cree que ejerce efectos inmunomodulatorios sobre las células T. Se ha descrito este mismo mecanismo del aldomet en la anemia hemolítica autoinmune inducida por ácido mefenámico, diclofenac, procainamida, ibuprofén e interferón alfa.

Formas inusuales de anemias hemolíticas inmunes

Existen anemias hemolíticas causadas por aloanticuerpos que se pueden confundir con AHAI en ciertas ocasiones. Por ejemplo, algunos lotes de globulina antitimocito contienen anticuerpos antieritrocitos humanos que pueden precipitar un ataque de hemólisis inmune. Algunos preparados de gamma-globulina humana intravenosa poseen aloanticuerpos anti-A que llevan a destrucción de glóbulos rojos. En los transplantes de hígado y riñón puede haber síntesis de aloanticuerpos antieritrocitarios por células B transferidas en el injerto las cuales pueden causar anemia hemolítica que enmascara una AHAI.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS NO INMUNES

La anemia hemolítica también puede involucrar una serie de mecanismos adquiridos heterogéneos diferentes de los inmunológicos que se describen en la tabla 8-4 y se detallan a continuación.

Causa mecánica

1- Anemia hemolítica traumática "cardíaca": se presenta en el contexto de anormalidades cardía-

1. Causa Mecánica
   a. Anemia hemolítica cardiaca
   b. Hemoglobinuria de la marcha
   c. Anemia hemolítica microangiopática
2. Secundaria a infección
   a. Paludismo o malaria
   b. Bacteriana y viral
3. Defecto genético adquirido
4. Agentes químicos y físicos
5. Agentes animales y vegetales
6. Hiperesplenismo

Tabla 8-4. *Clasificación de las anemias hemolíticas adquiridas no inmunes.*

Material protegido por derechos de autor

cas corregidas con prótesis o aún sin corregir, debido a trauma sobre el glóbulo rojo. Es más frecuente después de implantación de prótesis valvular aórtica. Además de anemia con reticulocitosis y deshidrogenasa láctica alta, se observan eritrocitos fragmentados en el frotis de sangre. Toda vez que la hemólisis es intravascular, se registran pérdidas crónicas de sangre por la orina con hemosiderinuria y ferritina sérica baja. Las formas leves y moderadas se tratan con reemplazo de hierro y ácido fólico. En las formas severas es precisa la corrección quirúrgica.

2- Hemoglobinuria **de la marcha:** también tiene una etiología traumática por lo general a nivel del talón. Se presenta en relación con ejercicio extenuante como en ciclistas o atletas. El grado de hemólisis suele ser de moderada intensidad y no es suficiente para causar anemia. Después de un período de ejercicio, la orina puede contener hemoglobina, cilindros hemáticos y en forma más tardía hemosiderinuria. El frotis de sangre puede exhibir transitoriamente policromatofilia, poikilocitosis, equinocitos y fragmentación de glóbulos rojos.

3- Anemia **hemolítica microangiopática:** comprende un grupo de desórdenes que incluyen el síndrome de HELLP, la coagulación intravascular diseminada (CID), la hipertensión maligna, la anemia hemolítica microangiopática inducida por quimioterapia y la púrpura trombocitopénica trombótica-síndrome hemolítico urémico (PTT-SHU). El común denominador de estos desórdenes es el daño endotelial a nivel de la microvasculatura por variados mecanismos que incluyen entre otros vasculitis, activación de la coagulación con generación de fibrina, alteración en el procesamiento del factor de von Willebrand y la pre-eclampsia severa. El eritrocito a su paso por la microcirculación, que exhibe diferentes grados de obstrucción por trombos de fibrina o de plaquetas, es fragmentado y destruido lo que genera un tipo especial de anemia hemolítica caracterizada por reticulocitosis compensatoria, aumento de deshidrogenasa láctica e hiperbilirrubinemia indirecta y el hallazgo en el frotis de sangre de glóbulos rojos fragmentados o esquistocitos que definen este tipo de anemia y son necesarios para su diagnóstico. Paralelo al daño mecánico del eritrocito, la obstrucción de la microcirculación produce hipoperfusión distal y daño o disfunción de órganos como el riñón, hígado, cerebro y pulmones. Así se explica la falla multisistémica descrita en la CID, la elevación de las transaminasas hepáticas que junto con la trombocitopenia constituye el síndrome de HELLP en el embarazo complicado por pre-eclampsia y los transtornos neurológicos y renales de la PTT-SHU.

El tratamiento de la anemia hemolítica microangiopática depende del contexto clínico en que se presenta. El factor más importante en la CID es el tratamiento de la enfermedad de base que la está generando, en el síndrome de HELLP es fundamental la terminación del embarazo. Puede efectuarse soporte transfusional con diferentes hemocomponentes según sea necesario.

Mención especial merece la PTT-SHU. Aunque para muchos la PTT y el SHU se engloban en un mismo síndrome, existen algunas diferencias entre ellos. El SHU se describe principalmente en niños, sigue después de un episodio de diarrea infecciosa por Escherichia coli productora de toxina Shiga (0157:H7) y predomina la insuficiencia renal. El daño endotelial es producido por mecanismos inmunológicos mediados por la bacteria.

La PTT comprende un conjunto de cinco elementos diagnósticos que son: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, manifestaciones neurológicas fluctuantes, alteraciones renales y fiebre. En ausencia de una explicación alternativa aparente para la anemia y la trombocitopenia, se debe sospechar el diagnóstico e iniciar el tratamiento, pues tiene una connotación fatal si no se efectúa terapia oportuna. La PTT ocurre en adultos y predominan las alteraciones neurológicas sobre las renales. Recientemente se encontró que el defecto básico es la disminución congénita o adquirida de un metaloproteasa plasmática que tiene como función disminuir el tamaño de los multímeros grandes de la proteína de von Willebrand a su tamaño normal. Estos multímeros grandes producen aglutinación de plaquetas en la microcirculación. La microtrombosis distal origina la fragmentación del eritrocito y el daño isquémico del cerebro o del riñón. La ausencia de la metaloproteasa puede ser congénita o adquirida por mecanismos autoinmunes e interacciones ambientales como la ingestión de algunos medicamentos (p. ej: la ticlopidina). El tratamiento se fundamenta en el intercambio plasmático o plasmaféresis intensiva y en la aplicación de plasma fresco congelado o de plasma sobrenadante del crioprecipitado con lo que la enfermedad ha pasado de tener un desenlace fatal hasta en un 90% de casos a un pronóstico de sobrevida de un 80%. La PTT puede tener un curso

Material protegido por derechos de autor

crónico con recaídas y remisiones en la tercera parte de casos.

Anemias hemolíticas secundarias a infecciones

1- Malaria o paludismo: es la causa más común de anemia hemolítica en el mundo, está relacionada con la pobreza, el bajo nivel de desarrollo socio-económico y es un problema mayor de salud pública en las áreas tropicales. La malaria es responsable de 1 a 3 millones de muertes y de 300 a 500 millones de infecciones cada año. Se produce por invasión de los eritrocitos por parásitos del género Plasmodium. La vasta mayoría de morbi-mortalidad por malaria se debe al *P. falciparum* y en menor medida al *P. vivax* pero el *P. ovale* y el *P. malariae* también causan infecciones en el humano.

Se transmite por la picadura de la hembra del mosquito Anopheles la cual adquiere la infección al ingerir sangre de una persona infectada con gametocitos circulantes. En la hembra del mosquito el plasmodium realiza un ciclo de vida sexual que tiene como finalidad producir esporozoítos los cuales son las formas infectantes para el humano. El mosquito al alimentarse de sangre de una persona sana regurgita con la saliva los esporozoítos que entran a la circulación y van a la célula hepática (ciclo exoeritrocítico). El parásito se divide, madura y rompe la célula hepática y se liberan en la circulación los merozoítos que invaden los eritrocitos (ciclo eritrocítico). El parásito inicialmente en anillo (trofozoíto), se divide y forma el esquizonte, continúa dividiéndose hasta que rompe el eritrocito y libera merozoítos que a su vez invaden nuevos glóbulos rojos y repiten el ciclo. El ciclo de vida del Plasmodium en el humano es asexual y es necesario para su mantenimiento en la naturaleza. El *P. vivax* y el *P. ovale* pueden persistir en el hígado por períodos largos de tiempo y explican las recaídas al cabo de los años de abandonar las áreas tropicales, por lo tanto su tratamiento curativo debe hacerse tanto para su fase eritrocítica como para la exoeritrocítica. Por el contrario, el *P. falciparum* y el *P. malariae* no tienen la capacidad de persistir en el hígado. La malaria también puede contraerse después de una transfusión de sangre.

La liberación de los merozoítos del eritrocito infectado generalmente coincide con el escalofrío y la fiebre seguida de sudoración, características del ataque clínico del paludismo el cual tiende a ser cíclico con paroxismos febriles cada 48 horas en la malaria por *P. vivax* y cada 24 horas en malaria por *P. falciparum* pero muchas veces esta periodicidad se pierde. La destrucción de los glóbulos rojos parasitados se produce en mayor medida en el bazo y explica la esplenomegalia que se puede observar en la malaria. Sin embargo, la malaria por falciparum se puede asociar con hemólisis severa intravascular con orinas oscuras casi negras por hemoglobinuria que puede llevar a insuficiencia renal. Este desorden conocido como *"fiebre de las aguas negras"* no es común pero en caso de presentarse el médico debe descartar deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) asociada con hemólisis adicional desencadenada por el consumo de algún medicamento. Tanto el *P. falciparum* como el *P. vivax* pueden causar anemia severa, pero sólo el primero produce las múltiples complicaciones de malaria cerebral, hipoglicemia, acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda y síndrome de dificultad respiratoria. Ciertas diferencias en la biología de los dos parásitos explican en parte los patrones distintos de la enfermedad. Primero, el *P. falciparum* puede invadir un porcentaje mayor de eritrocitos, mientras que el *P. vivax* está limitado a los reticulocitos. Una segunda diferencia es la sorprendente multiplicidad de vías de invasión en el *P. falciparum* mientras que el *P. vivax* sólo invade reticulocitos grupo Duffy positivo. Un elemento central en la patogénesis del *P. falciparum* es la capacidad del eritrocito parasitado de adherirse al endotelio en la microcirculación y la reducción marcada de la deformabilidad tanto del eritrocito infectado como del no infectado. Esto trae como consecuencia obstrucción considerable a la perfusión tisular.

El diagnóstico se sospecha en un paciente con síndrome febril procedente de área malárica y se confirma con la identificación del trofozoíto del parásito en el extendido de sangre con la técnica de gota gruesa. Los gametocitos en la sangre, aunque no significan actividad de la enfermedad, representan las formas infectantes para la hembra del mosquito Anopheles. A pesar de tratarse de un tipo de anemia hemolítica, puede haber reticulocitopenia debido a la respuesta inflamatoria sistémica con inhibición de la eritropoyesis. El hallazgo de prueba de Coombs directa positiva en algunos pacientes no debe interpretarse como hemólisis autoinmune. Obedece al depósito de complejos inmunes en la superficie del glóbulo rojo y a la presentación de antígenos crípticos expuestos en la hemólisis.

Las personas con hemoglobina falciforme, talasemia y deficientes de G6PD tienen menor incidencia de infecciones y complicaciones por *P.*

Material protegido por derechos de autor

falciparum. Las personas con grupo sanguíneo Duffy negativo y hemoglobinopatía E tienen inmunidad natural contra *P. vivax*. Así mismo, los residentes de áreas hiperendémicas tienen menor susceptibilidad a la malaria que quienes llegan por primera vez debido a la producción de anticuerpos.

El tratamiento de la malaria se hace con cloroquina base a las dosis de 25 mg / Kg de peso suministrados en 48 horas. En un adulto de 60 Kg equivale a 10 tabletas repartidas así: cuatro iniciales, otras cuatro en 24 horas y dos a las 48 horas. Otros medicamentos alternativos son la amodiaquina y la mefloquina. El *P. vivax* y el *P. ovale* requieren además primaquina, una tableta diaria, con el fin de eliminar las formas hepáticas.

El *P. falciparum* puede ser resistente a la cloroquina, de hecho el primer informe mundial fue descrito en Colombia en el Magdalena Medio en 1961. Es importante hacer seguimiento de casos de falciparum tratados con cloroquina. En caso de resistencia o en aquellos de malaria complicada se utiliza la quinina en forma de sulfato oral a la dosis de 20 mg / Kg de peso / día durante 10 días, junto con 3 tabletas totales por una sola vez de la combinación pirimetamina y sulfa. En los casos más graves hay que suministrar clorhidrato de quinina en forma venosa a la dosis de 10 mg / Kg de peso / día. Debe efectuarse un buen control de líquidos y electrolitos, se debe evitar sobrecarga hídrica, en los casos complicados con convulsiones debe utilizarse fenilhidantoína, terapia de reemplazo renal en la insuficiencia renal y soporte ventilatorio cuando sea necesario

2- Clostridium perfringens (Welchi): puede ocurrir en pacientes con aborto séptico o en colecistitis aguda. La toxina del clostridium es una lecitinasa que reacciona contra el componente lipídico de la membrana del eritrocito. Hemólisis severa intravascular, a veces fatal, ocurre en la septicemia por el clostridium con hemoglobinemia, hemoglobinuria y orinas oscuras. Puede observarse microesferocitosis prominente, leucocitosis con desviación a la izquierda y trombocitopenia. Se puede desarrollar insuficiencia renal y hepática. El pronóstico es grave porque más de la mitad de pacientes mueren aún con tratamiento intensivo. La terapia consiste en penicilina en dosis altas y desbridamiento quirúrgico.

3- Otras infecciones: una variedad de infecciones se han asociado con anemia hemolítica. Se ha descrito en la bartonelosis conocida también como fiebre de Oroya o enfermedad de Carrión, babesiosis y salmonelosis. Como se expuso arriba, hay infecciones que precipitan anemia hemolítica autoinmune o anemia hemolítica microangiopática. En la esferocitosis hereditaria, las infecciones virales pueden desencadenar crisis hemolíticas.

Secundaria a defecto genético adquirido

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN): es un tipo raro de anemia hemolítica intravascular crónica que se puede exacerbar durante el sueño o el ejercicio. En realidad se trata de un desorden clonal de una célula madre hematopoyética caracterizado por la formación de plaquetas, granulocitos, probablemente linfocitos y eritrocitos defectuosos o anormales. La anormalidad de estas células consiste, entre otras, de una sensibilidad aumentada al complemento que predispone a su destrucción intravascular mediada por el complemento. Se demuestra deficiencia o ausencia de varias proteínas en la membrana de las células sanguíneas como la acetil colinesterasa, fosfatasa alcalina leucocitaria, CD14, CD16, CD55 y CD59 entre otras. El denominador común es que todas estas proteínas son sujetadas a la doble capa lipídica por una proteína de anclaje conocida como glicosylfosfatidilinositol (GPI). Los pacientes con HPN carecen de la proteína de anclaje GPI debido a una mutación adquirida de un gen ligado al cromosoma X que codifica su síntesis.

El eritrocito puede transportar complejos inmunes en su superficie que activan el complemento. Las proteínas CD55 y CD59 son inhibidoras del complemento y por lo tanto ejercen una función protectora de la acción lítica del complemento. La deficiencia de estas proteínas, debidas a su vez a la ausencia de la proteína de anclaje GPI, le confiere al eritrocito una sensibilidad aumentada al complemento.

La hemólisis intravascular produce anemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria. A veces el paciente relata orina oscura o roja. Se puede producir anemia por deficiencia de hierro debido a las pérdidas crónicas de sangre por la orina y también deficiencia de folatos.

Hasta la tercera parte de pacientes se presentan con trombosis arterial o venosa en especial en sitios inusuales como los vasos mesentéricos, venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), vena porta y vasos cerebrales. Una manifestación, posi-

Material protegido por derechos de autor

blemente relacionada con trombosis de pequeñas venas, es la crisis de dolor abdominal y lumbar. La activación del complemento estimula la agregación plaquetaria y la cascada de la coagulación. La HPN se considera un estado de hipercoagulabilidad. Aunque puede haber esplenomegalia, ésta es modesta y poco frecuente. Además de la hemólisis y la trombosis, la tercera manifestación mayor de la HPN es la hipoplasia medular o anemia aplástica pero aún no se conoce adecuadamente su mecanismo.

Tradicionalmente el diagnóstico se realiza con: 1) la prueba de Ham que se basa en que las células de HPN en un pH bajo fijan el complemento y se produce hemólisis. 2) La prueba de la sacarosa pues las células de HPN en concentración iónica baja fijan el complemento y se produce hemólisis. 3) Demostración de hemosiderinuria en el sedimento urinario teñido con azul de Prusia, esta prueba no es específica de HPN pues también es positiva en otras entidades que produzcan hemólisis intravascular. Hoy en día el diagnóstico se efectúa con la demostración de la ausencia de las proteínas que se anclan al GPI mediante la citometría de flujo.

El tratamiento es en lo fundamental de soporte. En forma periódica hay que transfundir glóbulos rojos, aunque se ha recomendado glóbulos rojos lavados, en la práctica los glóbulos rojos empacados han resultado seguros. Si se demuestra deficiencia de hierro debe suministrarse hierro oral aún con el riesgo de incrementar la hemólisis. Así mismo, debe formularse ácido fólico. A veces se utilizan esteroides con alguna respuesta, al igual que andrógenos. Aunque la esplenectomía no está indicada se ha informado respuesta favorable en ciertas ocasiones. Cuando hay complicaciones trombóticas se efectúa anticoagulación. Se debate acerca del uso profiláctico de terapia antitrombótica pero en las situaciones de riesgo está justificado. El transplante alogénico ofrece la posibilidad de tratamiento definitivo con eliminación de la clona anormal mutada.

El curso clínico es variable, con muerte dentro de unos pocos meses después del diagnóstico, y en otras ocasiones con una evolución crónica con remisiones y exacerbaciones. En unos pocos casos raros se ha descrito transformación a leucemia aguda y a síndrome mielodisplásico.

Secundarias a agentes químicos y físicos

Muchos agentes químicos se asocian con destrucción de eritrocitos. La hemólisis puede resultar de la interacción de una toxina con un defecto hereditario del glóbulo rojo como es el caso de ciertas drogas en pacientes con deficiencia de G6PD o de glutatión o con hemoglobinas inestables. Sustancias químicas oxidantes en dosis altas también pueden causar hemólisis en individuos con eritrocitos normales cuando superan los mecanismos de defensa normales antioxidantes. Se describe hemólisis por inhalación de gas arsénico, ingestión de sulfato de cobre, cloratos, exposición a oxígeno al 100%, fenazopyridina, trinitrotolueno, nitrobenceno y el plomo entre otros. El agua destilada por vía venosa produce hemólisis, así mismo la inhalación de agua por ahogamiento.

El agente físico que con más frecuencia produce hemólisis es el trauma celular. El calor puede producir hemólisis. En quemaduras extensas puede haber hemólisis.

Secundarias a agentes animales y vegetales

En ocasiones hay hemólisis aguda como parte del cuadro clínico que sigue a la mordedura de serpiente. Varias especies de serpientes venenosas tienen esta propiedad, como la cobra (Naja naja) y la víbora Vipera lobetina. Una de las sustancias activas es la lisolecitina, la cual posee actividad hemolítica. Las mordeduras de algunas arañas, escorpiones y abejas pueden asociarse a anemia hemolítica y hemoglobinuria.

Entre las sustancias vegetales con poder hemolítico están las habas (Vicia faba), responsables de hemólisis aguda en personas con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. El aceite de castor o ricino también tiene efecto hemolítico.

Hiperesplenismo

Citopenias selectivas o pancitopenia se pueden presentar asociadas a esplenomegalia. En estos casos surge la posibilidad de una función aumentada del bazo o hiperesplenismo. Los criterios diagnósticos de hiperesplenismo son: 1) anemia, leucopenia y/o trombocitopenia; 2) médula ósea normal, en ocasiones hipercelularidad y cambios megaloblásticos compensatorios de la destrucción periférica; 3) esplenomegalia y 4) mejoría después de la esplenectomía. El estudio debe enfocarse hacia la etiología de la esplenomegalia. Es así como ciertas infecciones y parasitosis cursan con hiperesplenismo. También enfermedades por almacenamiento como la de Gaucher, algunas leucemias y linfomas, la esplenomegalia congestiva y el síndrome de Felty que se presenta en el contexto de la artritis reumatoidea.

Material protegido por derechos de autor

LECTURAS RECOMENDADAS

Casals-Pascual C and Roberts D. Clinical and hematological features of Malaria. In: Broudy V, Abkowitz J and **Vose J.** American Society of Hematology, Education Program Book. Philadelphia, Pennsylvania 2002: 41-47

Engelhardt M, Jacob A, Rüter B, et al. Severe cold hemagglutinin disease successfully treated with rituximab. **Blood 2002;100:1922-1923**

George J. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000; 96: 1223-1229

Hillmen P, Lewis S, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **New Engl J Med 1995; 333: 1253-1259**

Leyva J, Restrepo A. Anemia hemolítica autoinmune idiopática. **Estudio de 25 casos.** Ant Med 1973; 23:211-228

Petz L. Transfusing patients with autoimmune hemolytic anemia: how should a clinician deal with "least incompatible" units?. In: Broudy V, Abkowitz J and Vose J. American Society of Hematology, Education Program Book. Philadelphia, Pennsylvania 2002: 449-454

Restrepo A, Palacio S, Forero M. Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh en población mixta de la ciudad de Medellín (Antioquia) y negros de la ciudad de Quibdo (Chocó) y revisión de la literatura colombiana. Ant Med 1954; 14: 68

Restrepo A. Observaciones sobre paludismo y su diagnóstico por el método de la concentración fagocitosis. Ant Med 1958; 8:149

Restrepo A, Cárdenas C. Hemoglobinuria paroxística nocturna en Colombia. Ant Med 1968; 18: 763-782

Restrepo A. Transplante de médula ósea de trilliza idéntica a paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna. Acta Med Col 1985; 10:168-171

Rosse W. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Curr Opin Hematol 2001; 8:61-67

Scwartz R, Berkman E and Silberstein L. Autoimmune hemolytic anemias. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al, eds. Hematology: basic principles and practice. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000: 611-630

Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. Blood 2001; 97: 3995-3997

Material protegido por derechos de autor

Anemias hemolíticas hereditarias por defecto de membrana y anormalidad de la glicólisis

9

Dr. José Domingo Torres Hernández

INTRODUCCIÓN

El eritrocito humano maduro es una célula muy especializada. Carece de núcleo, mitocondrias y ribosomas y en consecuencia no puede sintetizar proteínas ni efectuar mitosis. Consiste apenas en una membrana que envuelve una solución de proteínas y electrolitos. Más del 95% de las proteínas plasmáticas corresponde a la encargada del transporte del oxígeno, la hemoglobina. El resto incluye las enzimas necesarias para la producción de energía y el mantenimiento de la hemoglobina en estado reducido funcional.

El eritrocito en reposo tiene una forma de esfera aplanada denominada "disco bicóncavo". Esta configuración es muy adecuada para su función. La membrana del eritrocito es un 40% más grande que lo requerido para envolver el contenido citoplasmático en una esfera y por esa razón se aplana. El glóbulo rojo se caracteriza por su capacidad para mantener la integridad de su membrana dentro de un sistema de alta presión y al mismo tiempo mostrar deformidad extrema en circunstancias fisiológicas. Con el fin de sufrir grandes deformaciones durante el paso repetido a través de los canales microcirculatorios más estrechos que el tamaño de los eritrocitos, éstos tienen que ser muy flexibles y resistentes. Estas importantes características son determinadas por las propiedades de la membrana.

La membrana del eritrocito posee tres elementos estructurales mayores: 1) una doble capa lipídica, compuesta en lo fundamental por fosfolípidos y colesterol no esterificado que proporcionan una barrera de permeabilidad entre el citosol del eritrocito y el medio ambiente externo; 2) proteínas integrales o transmembrana que están embebidas dentro de la doble capa de lípidos, corresponden a la banda 3 o proteína de intercambio iónico y a las glicoforinas y 3) proteínas del esqueleto de la membrana como la espectrina, la anquirina y las proteínas 4.1 y 4.2, las cuales laminan el lado interno de la membrana del eritrocito y proporcionan integridad estructural (Figura 9-1).

Las proteínas del esqueleto de membrana se

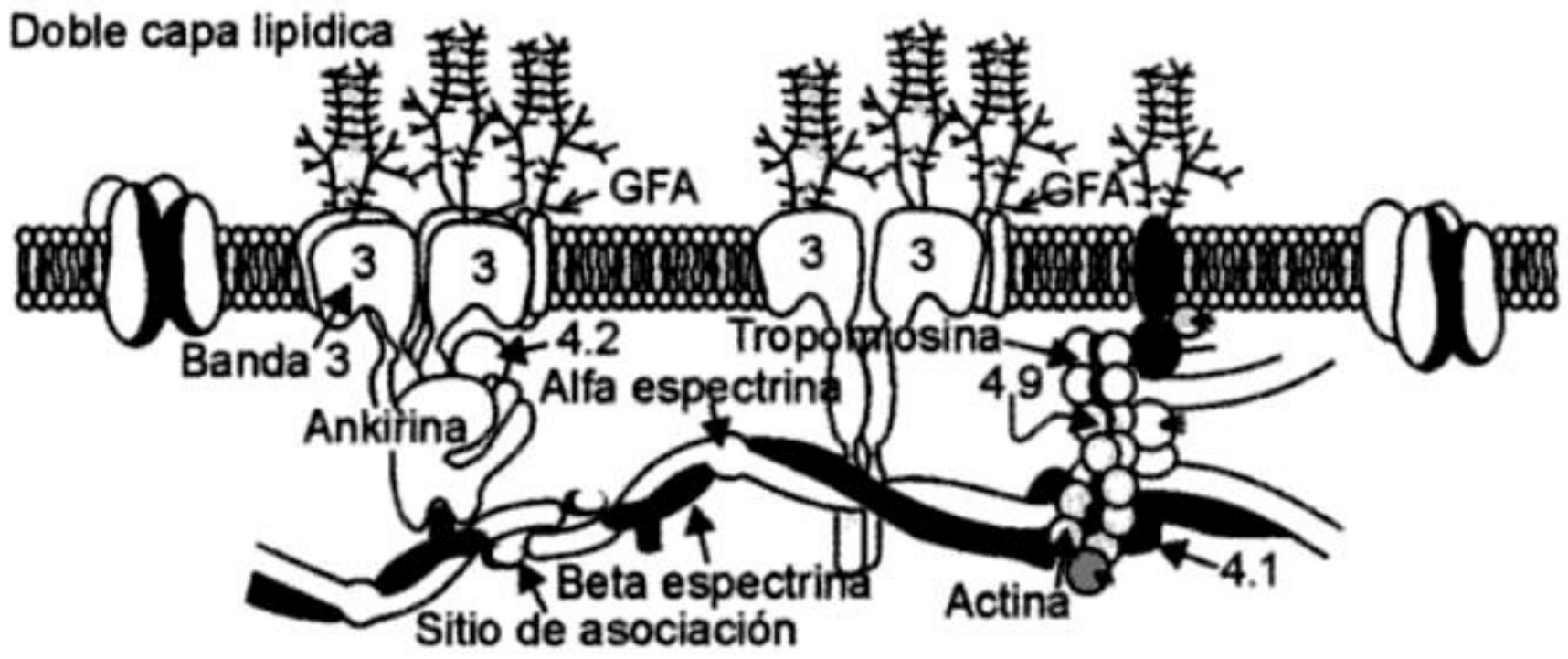


Figura 9-1. *Representación esquemática de la membrana del eritrocito.*

Material protegido por derechos de autor

ensamblan de tal forma que su interacción horizontal es importante en el mantenimiento de la integridad estructural de la célula lo que explica la alta fuerza de tensión de los eritrocitos. A su vez las proteínas del esqueleto tienen puntos de unión con las proteínas transmembrana con las que efectúan interacciones verticales permitiendo la fijación entre la proteínas del citoesqueleto con las proteínas transmembrana, de esa forma estabilizan la doble capa de lípidos y se evita que se pierdan de las células (Figura 9-1).

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA (EH)

Definición

Es una enfermedad hemolítica hereditaria de carácter autosómico dominante la mayoría de veces, en algunos casos la transmisión es autosómica recesiva. Hasta en una cuarta parte de pacientes no se encuentra antecedentes familiares y se atribuye esto a una mutación de novo. Se caracteriza por la presencia de eritrocitos esféricos y pequeños (microesferocitos), muy frágiles en solución salina hipotónica. Los pacientes exhiben anemia, ictericia acolúrica y esplenomegalia. La hemólisis excesiva se corrige con la esplenectomía pero el defecto intrínseco de los eritrocitos persiste.

Etiología y patogénesis

Dos factores mayores están implicados en la fisiopatología de la EH: 1) un defecto en la membrana del eritrocito y 2) retención selectiva por el bazo normal de los eritrocitos defectuosos. La destrucción acelerada de los eritrocitos de la EH es un proceso que resulta de la deficiencia o disfunción heredada de una de las proteínas de la membrana del eritrocito. La subsiguiente desestabilización de la doble capa lipídica facilita la liberación de los lípidos de la membrana. El resultado final es la disminución del área de superficie de la membrana. Debido a que el volumen del contenido (la hemoglobina y las enzimas glicolíticas) no sufre ninguna modificación, el glóbulo rojo adopta la forma de esferocito rígido, poco deformable, que es retenido selectivamente y destruido en el bazo.

Desde el punto de vista molecular la EH es heterogénea ya que se puede originar de los siguientes defectos: 1) deficiencia parcial aislada de espectrina, 2) deficiencia parcial combinada de espectrina y anquirina, 3) deficiencia parcial de la proteína banda 3 y 4) deficiencia de la proteína 4.2 y otros defectos menos comunes.

Las proteínas de membrana se pueden solubilizar en dodecil sulfato de sodio y separar mediante electroforesis en gel de poliacrilamida. También se pueden cuantificar mediante radioinmunoensayo. En general está informada la deficiencia de la espectrina aislada o combinada como la más frecuente, sin embargo nosotros encontramos una alta proporción de la proteína banda 3. Los genes que codifican la síntesis de la proteína espectrina y la proteína 4.1 se encuentran en el cromosoma 1, el de la β espectrina en el cromosoma 14, el de la anquirina en el cromosoma 8 y el de la banda 3 en el cromosoma 17.

Además del defecto de membrana determinado genéticamente, el bazo es central en la patogénesis, pues el eritrocito esférico, rígido, con bajo contenido de sodio y potasio y con fragilidad osmótica aumentada es retenido en el bazo, sufre "condicionamiento" (proceso por el cual el bazo acentúa los defectos del eritrocito al contribuir a la pérdida de membrana) y por último es fagocitado por los macrófagos esplénicos. La importancia del bazo se demuestra porque los eritrocitos de la EH mejoran la fragilidad osmótica (aunque no se normaliza completamente) después de la esplenectomía.

Prevalencia

La enfermedad es más frecuente en la raza blanca, se informa prevalencia de 1:5,000 en el norte de Europa pero aún pueden ser datos subestimados pues hay reportes hasta casi 1% de fragilidad osmótica aumentada entre donantes sanos de banco de sangre. La enfermedad también se presenta en negros surafricanos y japoneses. No tiene predilección por el sexo dado su carácter autosómico. Se manifiesta en cualquier edad, desde neonato semejando enfermedad hemolítica del recién nacido con ictericia neonatal, hasta diagnóstico realizado en edad avanzada. La enfermedad puede ser letal en el estado homocigótico.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la EH es muy variable, puede fluctuar desde una condición asintomática detectable sólo por el hallazgo de fragilidad osmótica aumentada, hasta una anemia hemolítica severa amenazadora de la vida.

La forma típica se manifiesta por una anemia más bien leve de vieja data, ictericia acolúrica, esplenomegalia y presencia de cuadros similares entre los hermanos o los padres. En algunos individuos, la enfermedad es descubierta durante la

Material protegido por derechos de autor

evaluación de una esplenomegalia asintomática o de una colelitiasis en edad joven, durante un estudio familiar de un hermano que presenta síntomas más típicos de la enfermedad, en el curso de ciertas infecciones con agravamiento de la hemólisis o por la supresión de la médula ósea debido a una infección por parvovirus con exacerbación de la anemia asociada con reticulocitopenia. Otra situación que se presenta con acentuación de la anemia y reticulocitopenia es la deficiencia de folatos.

En unos pocos individuos la EH es tan severa que la anemia es dependiente de transfusión y sólo puede ser parcialmente corregida por esplenectomía.

La colelitiasis (por cálculos de bilirrubina) se registra en más del 50% de pacientes, inclusive entre aquellos con enfermedad leve. Otra complicación menos frecuente es la presentación de úlceras en las piernas que pueden mejorar después de la esplenectomía. Su patogénesis no es muy clara, pero se cree que está relacionada con la rigidez de los glóbulos rojos pues en otras anemias hemolíticas con flexibilidad disminuida como en la enfermedad de células falciformes también se presentan. También se ha informado masas torácicas constituidas por hematopoyesis extramedular.

Laboratorio

La concentración de hemoglobina puede ser normal o, en las formas severas, tan baja como 4 o 5 g/dL. El recuento de leucocitos y plaquetas es normal a no ser que haya sido esplenectomizado. Como cualquier fenómeno hemolítico, los signos de eritropoyesis acelerada y de destrucción aumentada están presentes, es decir, hay reticulocitosis, policromatofilia, eritroblastosis, hiperbilirrubinemia indirecta con valores que no superan los 5 g/dL, incremento de la deshidrogenasa láctica y presencia de urobilinógeno en la orina. En las formas leves estos parámetros pueden estar dentro de límites normales.

El distintivo morfológico de la EH en el extendido de sangre periférica es el microesferocito: eritrocito sin la concavidad central, con un diámetro más pequeño y más intensamente hemoglobinizado que el discocito normal (Figura 9-2). La fracción de microesferocitos se incrementa en forma proporcional con la severidad. La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) tiende a aumentar como reflejo de la deshidratación celular, llegando a veces a 40 g/dL. El volumen corpuscular medio (VCM) tiende a estar en el límite inferior lo cual es inapropiado para una anemia hemolítica en la que

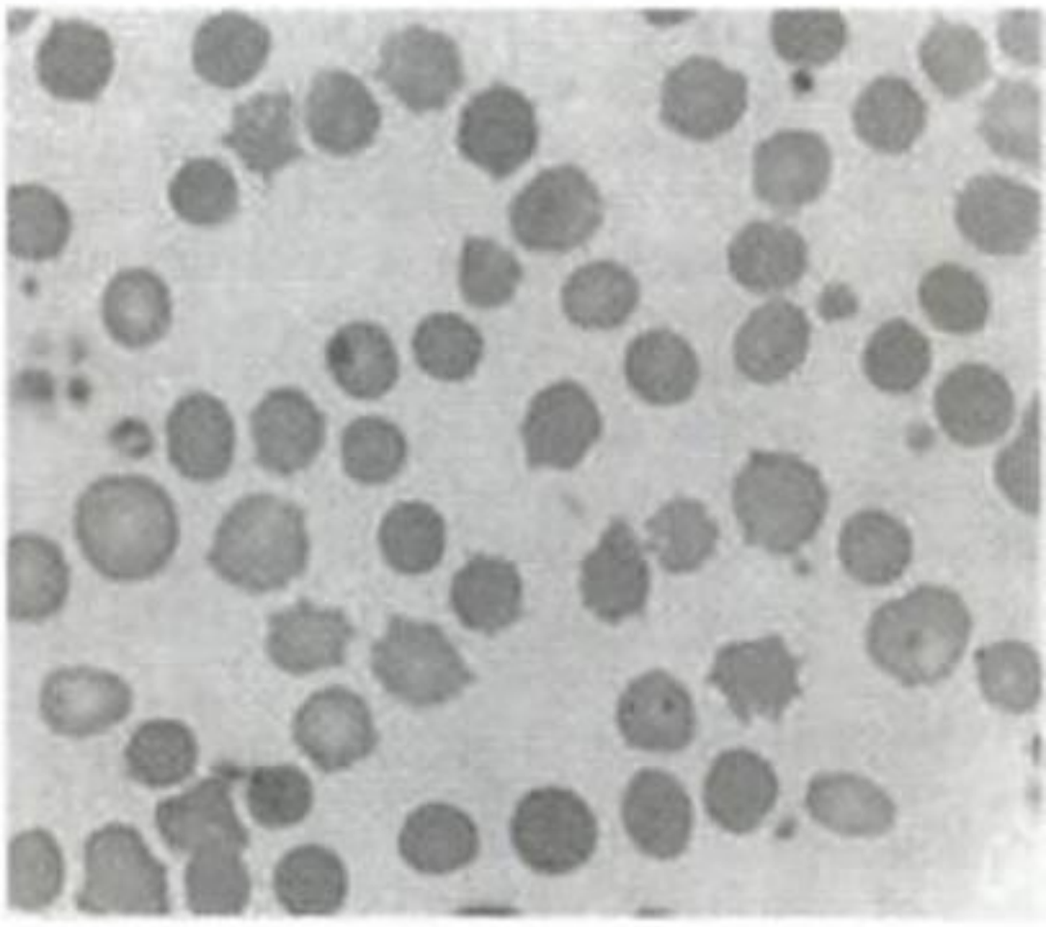


***Figura 9-2**. Esferocitosis, extendido de sangre.*

existe reticulocitosis que poseen volumen corpuscular alto pero la microesferocitosis hace descender el promedio. En nuestra serie de 29 pacientes encontramos los siguientes valores promedio: hemoglobina de 10.45 g/dL (rango 4-16 g/dL), VCM de 83 fL, CHCM 35 g/dL (rango 32-40) y microesferocitos 25%.

Debido a que la relación entre la superficie y el volumen se halla disminuida en la EH, los microesferocitos hemolizan más que los glóbulos rojos normales en solución salina hipotónica. La hemólisis se inicia a concentraciones de cloruro de sodio mayores de 0.48% y puede ser completa en concentraciones en las que los eritrocitos normales apenas la inician. En ocasiones para demostrar fragilidad osmótica aumentada se requiere incubación previa de 24 horas. La anemia hemolítica autoinmune también exhibe fragilidad osmótica aumentada pero en la EH, como es de suponer, la prueba de Coombs es negativa.

La deficiencia de una o más proteínas de la membrana se demuestra en más del 80% de pacientes mediante la electroforesis en gel de poliacrilamida de las proteínas de membrana del eritrocito solubilizadas con dodecil sulfato de sodio o mediante radioinmunoensayo, pero estas pruebas sólo las tienen unos cuantos laboratorios de investigación.

Tratamiento

Todos los pacientes deben recibir suplemento de ácido fólico. En los casos severos o durante las crisis aplásticas se requiere transfusión de glóbulos

Material protegido por derechos de autor

rojos. La esplenectomía corrige **la anemia hemolítica** en la mayoría **de casos aunque en unos pocos** pacientes la mejoría **es sólo parcial.**

La indicación de esplenectomía es algo **polémica.** Algunos la recomiendan **para todos los pacientes con EH en quienes se demuestre esplenomegalia** por clínica o imaginología. **No hay duda de que los** pacientes con **EH y anemia hemolítica sintomática** con colelitiasis se **benefician de este procedimiento.** Sin embargo **los beneficios deben ser sopesados** con los riesgos de infección **postesplenectomía,** en particular **con el síndrome de sepsis postesplenectomía.** Por **esta razón, existen autores que** no recomiendan esplenectomía en las formas **leves** sin historia personal **ni familiar de colelitiasis.**

La esplenectomía **se trata de retardar en los** niños hasta **> 6 años de edad por los riesgos** infecciosos pero en **casos muy severos se requiere** en edad más temprana.

Hay informes **recientes de esplenectomía parcial** con miras **a disminuir la tasa hemolítica pero** conservando **la función fagocítica en especial en** niños < 6 años, **sin embargo los beneficios a largo** plazo aún son **inciertos.**

Los pacientes deben **recibir inmunización contra neumococo previa a la esplenectomía y en los** niños debe considerarse **además vacuna contra** meningococo **y *H. influenzae*.**

ELIPTOCITOSIS **HEREDITARIA**

Es una entidad **rara, heredada con un patrón** autosómico dominante con **amplias variaciones en** la penetración **y expresión del gen, caracterizada** por glóbulos rojos en forma de óvalo (Figura 9-3) que origina hemólisis **leve compensada en la mayoría** de veces (estados **heterozigote o portador) y sólo** unos pocos pacientes **exhiben anemia hemolítica** (estado homozigote). **Se denomina también ovalocitosis hereditaria.** Se **presenta en cualquier raza,** edad o sexo.

La eliptocitosis **se descubre de un modo incidental** al examinar un extendido de sangre periférica. A veces el paciente **registra antecedentes de anemia** o ictericia **leves. La minoría de pacientes** presentan anemia intensa en la **infancia, úlceras de** las piernas y cálculos biliares pigmentados. **El bazo** es palpable **apenas en quienes la hemólisis es** manifiesta.

La fracción **de eliptocitos en sangre periférica** alcanza hasta **el 90% de los eritrocitos pero en**

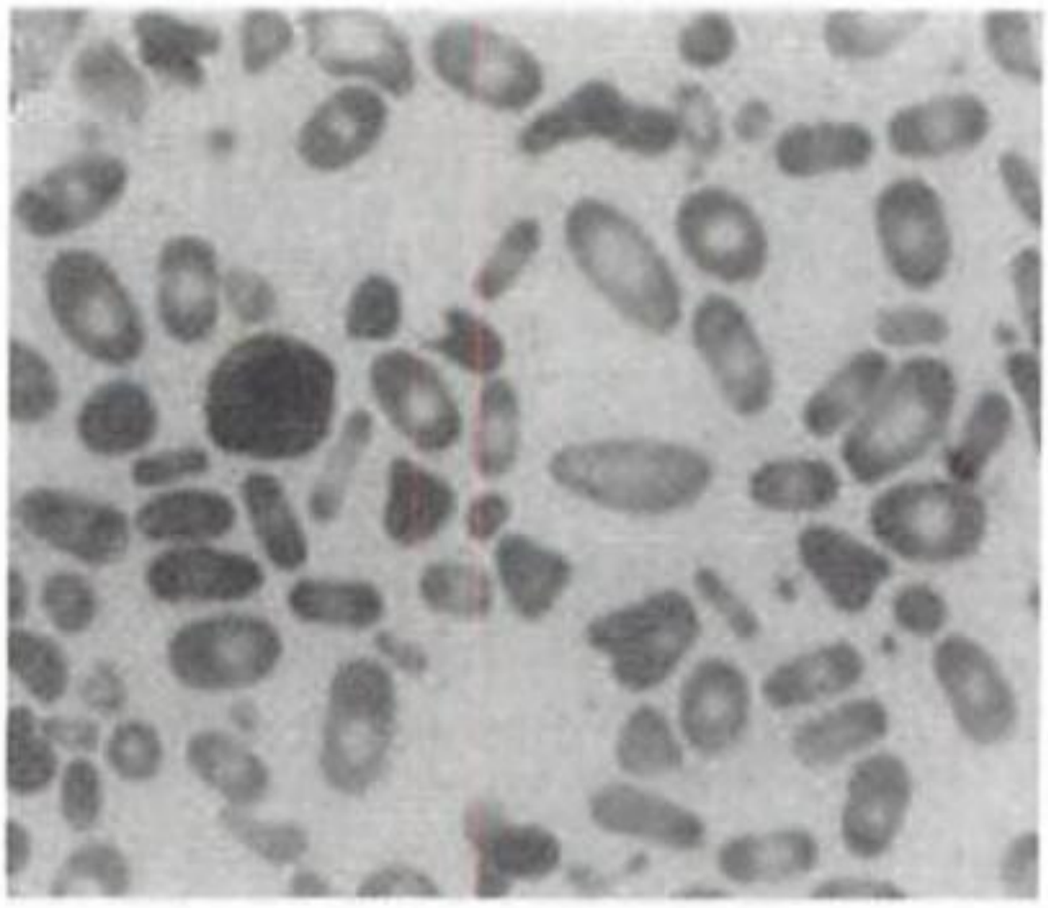


Figura 9-3. *Eliptocitosis, extendido de sangre.*

general es muy variable. El diagnóstico se hace con más del 25% en presencia de la misma anormalidad en familiares (Figura 8-3). El recuento de reticulocitos es normal o ligeramente aumentado en los individuos con hemólisis compensada pero alcanza niveles más altos en los pacientes con anemia hemolítica. La fragilidad osmótica en soluciones hipotónicas de cloruro de sodio puede ser normal o algo aumentada.

Se han identificado defectos moleculares de la espectrina y de la proteína 4.1. En la ovalocitosis hereditaria del Sureste asiático, que puede afectar hasta el 30% de la población sin signos de hemólisis, el defecto reside en la proteína banda 3, la cual es estructural y funcionalmente anormal lo que hace que se ligue de una manera más fuerte a la ankirina y le confiera mayor rigidez a la membrana.

Los pacientes deben recibir ácido fólico si hay hemólisis compensada, las transfusiones y la esplenectomía están indicadas en aquellos casos raros en que hay anemia hemolítica intensa.

ACANTOCITOSIS

Los acantocitos son eritrocitos con espículas irregulares, esto es, con proyecciones citoplasmáticas de diferente longitud y posición. Se originan debido a un incremento de la relación de colesterol libre a fosfolípidos en la membrana.

Se observan en la abetalipoproteína hereditaria que es una enfermedad rara de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por retardo en el crecimiento, esteatorrea y enfermedad neurológica

Material protegido por derechos de autor

progresiva. A pesar de los cambios morfológicos, la vida media de los eritrocitos sólo está discretamente disminuida y la anemia es mínima o ausente.

Algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada desarrollan una anemia hemolítica de rápido progreso asociada con un número grande de acantocitos en el frotis de sangre. Aunque la esplenectomía podría mejorar la hemólisis, no es recomendable debido a la severidad de la enfermedad hepática subyacente.

ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA

Es una enfermedad rara en la que los eritrocitos son estomatocitos, esto es, glóbulos rojos con una banda pálida central que le da aspecto de boca en lugar de la depresión pálida circular central. Su número aumentado se acompaña de anemia hemolítica de intensidad variable. La fragilidad osmótica está aumentada, se hereda como carácter autosómico dominante, la lesión molecular es desconocida y la esplenectomía puede beneficiar algunos pacientes.

ANORMALIDADES ENZIMÁTICAS DEL ERITROCITO

Para sobrevivir la vida media normal y cumplir una función eficiente, el eritrocito requiere energía. En general la energía es destinada para mantener: 1) el hierro de la hemoglobina en la forma divalente; 2) niveles altos de potasio y bajos de calcio y sodio contra un gradiente de concentración; 3) las enzimas, la hemoglobina y la membrana en estado reducido y 4) la forma bicóncava de la célula. En ausencia de energía, el eritrocito se vuelve rígido, con forma de esfera, desprovisto de potasio y cargado de sodio y calcio, y es removido de la circulación por el sistema monocito-macrófago del bazo antes de los 120 días normales de vida media.

La glucosa es la fuente de energía normal del eritrocito y es metabolizada en lo fundamental por 2 vías mayores: 1) la vía glucolítica directa de Embden-Meyerhof en un 90-95% cuya finalidad es la generación de compuestos de alta energía (dos moles de ATP por mol de glucosa); la producción de 2,3 difosfoglicerato en el ciclo de Rappaport-Luebering, necesario para la adecuada liberación de oxígeno en los tejidos; y la elaboración de NADH para la reducción continua de metahemoglobina a hemoglobina reducida y 2) la vía de la hexosa monofosfato que metaboliza el 10% restante de la glucosa que ingresa al eritrocito, su finalidad es la de mantener un alto balance positivo de NADPH para reducir el glutatión y proteger el eritrocito de daño oxidativo (Figura 9-4). Alteraciones enzimáticas hereditarias en cualquiera de estas vías ocasionan anemia hemolítica (Tabla 9-1).

Defectos en la vía glucolítica o vía de Embden-Meyerhof

Estas enzimopatías tienen características clínicas y fisiopatológicas similares. Los pacientes exhiben anemia hemolítica no esferocítica congénita de intensidad variable. El déficit de ATP altera la función de la membrana de los eritrocitos convirtiéndolos en rígidos y seniles, secuestrables y eliminables por el bazo. El déficit de hexokinasa y de piruvato kinasa se manifiesta exclusivamente en los eritrocitos. En la deficiencia de glucosa fosfato isomerasa y en la de fosfoglicerato kinasa el defecto enzimático se expresa tanto en los eritrocitos como en los leucocitos. En el déficit de triosa fosfato isomerasa se afectan los eritrocitos, leucocitos, células musculares y del sistema nervioso y por esa razón puede cursar con enfermedad neurológica progresiva. Algunos pacientes con deficiencia de difosfofructokinasa presentan miopatía.

La mayoría de los defectos enzimáticos glicolíticos se heredan en forma autosómica recesiva. Los pacientes presentan anemia, ictericia y esplenomegalia desde la niñez. La anemia es normocítica con reticulocitosis. No se observan microesferocitos en el frotis de sangre o son escasos, de ahí el nombre de anemia congénita no esferocítica. La fragilidad osmótica es normal.

El diagnóstico de estas entidades depende de ensayos enzimáticos específicos en los que se demuestra anormalidad kinética en las enzimas respectivas, con movilidad electroforética, pH óptimo y estabilidad al calor diferente al patrón normal. Estas determinaciones, así como los defectos moleculares a nivel del ADN, se hacen en laboratorios especializados de investigación o de referencia.

No hay tratamiento específico pero la mayoría de veces no requieren tratamiento, debe suplementarse con ácido fólico. Sólo si es necesario se recurre a la transfusión de eritrocitos. La utilidad de la esplenectomía no está bien documentada pero se efectúa en los casos severos. La deficiencia de piruvato kinasa es la más frecuente de este grupo de enzimopatías.

Material protegido por derechos de autor

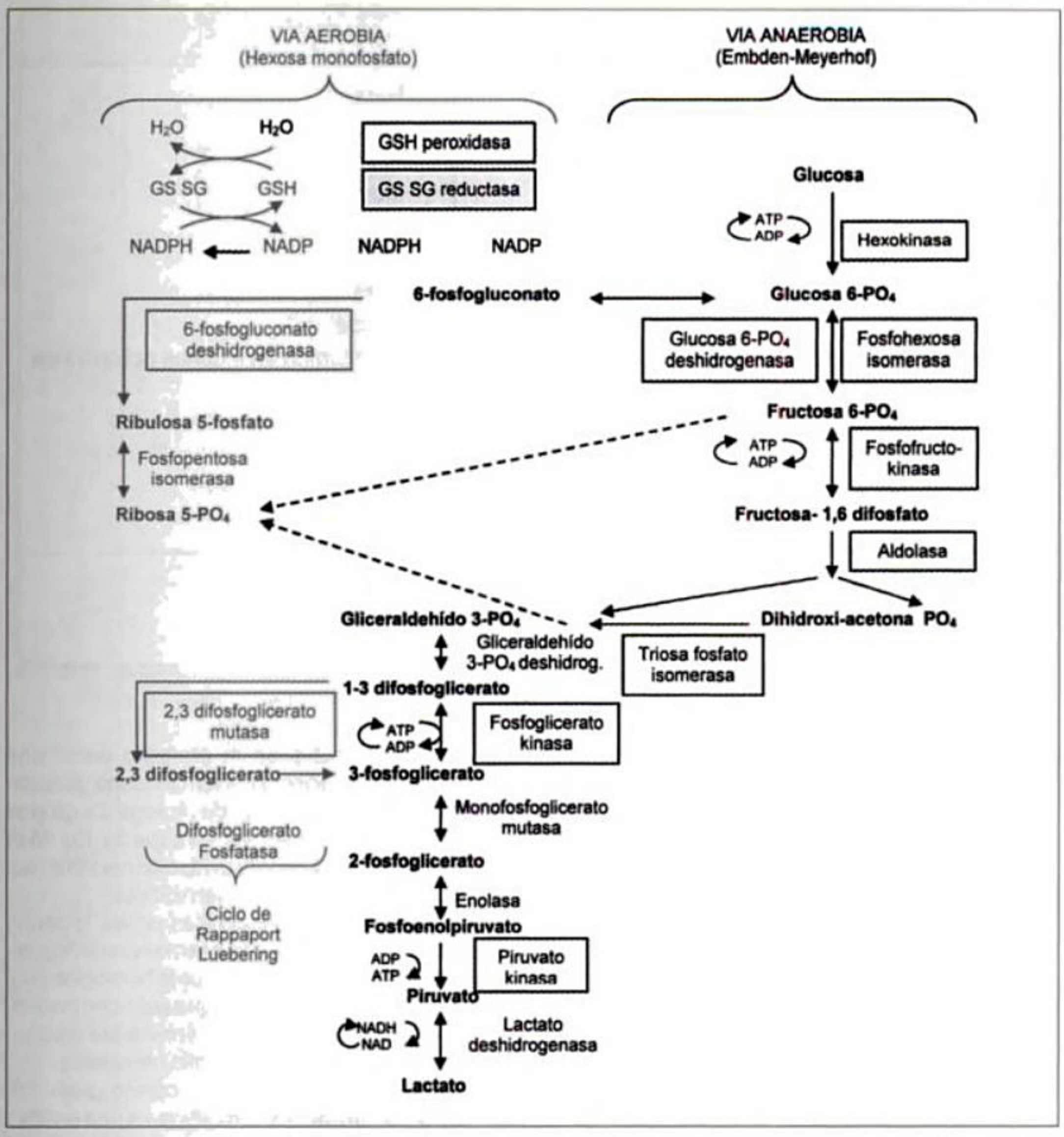


Figura 9-4. *Diagrama de la glicólisis en el eritrocito humano.*

Deficiencia de piruvato kinasa (PK): la severidad clínica es muy variable, desde una anemia hemolítica dependiente de transfusión, presente al nacimiento y amenazadora de la vida, hasta un proceso hemolítico compensado sin anemia. Los individuos con hemólisis severa exhiben ictericia crónica y las complicaciones clínicas de los estados hemolíticos que incluyen colelitiasis, crisis aplásticas (por infección por parvovirus), deficiencia de folatos y con menor frecuencia, úlceras en las piernas.

Es más común en descendientes de europeos del norte o de chinos y como cualquier otro desorden autosómico recesivo, se presenta con mayor frecuencia en grupos con alta consanguinidad.

Existen reactivos comerciales para el diagnóstico de esta deficiencia enzimática. La anemia de la deficiencia de la PK es mejor tolerada que una anemia de otra etiología con un valor de hemoglobina comparable, pues el bloqueo de la glicólisis ocurre después del ciclo de Rappaport-Luebering,

Material protegido por derechos de autor

Enzima	Herencia*	Frecuencia§
Hexokinasa	AR	Rara
Glucosa fosfato isomerasa	AR	Inusual
Fosfofructokinasa	AR	Rara
Aldolasa	AR	Muy rara
Triosafosfato isomerasa	AR	Rara
Fosfoglicerato kinasa	LS	Rara
Difosfoglicerato mutasa	AR	Rara
Piruvato Kinasa	AR	Inusual
Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	LS	Muy común en algunas poblaciones
Glutatión reductasa		Muy rara
γ–Glutamil cisteína sintetasa	AR	Muy rara
Glutatión sintetasa	AR	Rara
Pirimidina 5' nucleotidasa	AR	Rara
↑ Adenosina deaminasa	AD	Muy rara

* AR = autosómico recesivo, AD = autosómico dominante, LS = ligado al sexo
§ Muy común, si prevalencia > 5%. Inusual, si > 100 casos informados.
Raro, si 10-100 casos informados. Muy raro, si < 10 casos informados.

Tabla 9-1. *Enzimopatías del eritrocito que producen anemia hemolítica.*

lo que permite acumulación de concentraciones altas de 2,3 difosfoglicerato y en consecuencia una mayor liberación de oxígeno en los tejidos con tolerancia superior a la anemia. Se calcula que el oxígeno liberado en los tejidos en pacientes con 9 g/dL de hemoglobina es similar a lo observado en personas normales con 15 g/dL. Estos datos son de importancia práctica ya que la anemia per se no es indicación de transfusión sanguínea. La esplenectomía es beneficiosa porque incrementa los reticulocitos y permite utilizar la fosforilación oxidativa con generación de ATP y compensar en parte el defecto de la glicólisis.

Defecto en la vía de la hexosa monofosfato

Esta vía permite la reducción del piridín nucleótido (NADP a NADPH) lo cual proporciona una fuente de ribosa 5 fosfato para la síntesis de nucleótido en la célula. El eritrocito sólo posee la vía de la hexosa monofosfato para reducir el NADP, en cambio las células de los otros tejidos pueden efectuar el ciclo del ácido cítrico además. Es por esta razón que el eritrocito es muy sensible a las lesiones que comprometen esta vía; además, debido a la carencia de núcleo, el eritrocito es incapaz de sintetizar o compensar deficiencias enzimáticas.

El NADPH actúa en el eritrocito como una coenzima para reducir el glutatión oxidado a glutatión reducido. El glutatión reducido protege los grupos sulfhidrilos de las proteínas, en especial los de la hemoglobina, impidiendo la oxidación por vía directa o a través de la glutatión peroxidasa.

Las manifestaciones clínicas en las lesiones de esta vía tienen que ver con la mayor susceptibilidad a la destrucción oxidativa de la hemoglobina y de las proteínas de membrana que se hacen evidente con la administración de determinadas drogas, las cuales desencadenan anemia hemolítica.

La deficiencia de 6 fosfoglucónico deshidrogenasa produce anemia hemolítica, es una entidad rara de carácter autosómico. La deficiencia de glutatión reductasa es un poco más frecuente, es de transmisión autosómica dominante y puede originar pancitopenia inducida por drogas o espontánea y también anemia hemolítica congénita no esferocítica. La deficiencia de glutatión peroxidasa se asocia con el déficit de selenio pues la enzima contiene este elemento. La deficiencia de glutatión, que puede resultar a su vez de la carencia de la enzima γ-glutamil cisteína sintetasa o de la insuficiencia de la enzima glutatión sintetasa, ocasiona anemia hemolítica no esferocítica congénita, algu-

Material protegido por derechos de autor

nas veces el consumo de habas desencadena crisis hemolíticas. La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es la enzimopatía más importante y frecuente de esta vía y se describe a continuación.

Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD): es una de las mutaciones causantes de enfermedad más prevalentes en el mundo, afecta centenares de millones de personas. En Colombia hay informes de frecuencia de 15.4% en la población negra del Chocó, es decir una de cada seis personas. En la ciudad de Medellín se encontraron frecuencias del 1.4 % y 2.5% en población mixta y en población blanca, respectivamente. Hay más de trescientas variantes de G6PD descritas. La mayoría se asocian con riesgos moderados de salud sin un efecto significativo en la longevidad. El gen de la deficiencia de G6PD está localizado en el cromosoma X y por esto su expresión clínica está ligada al sexo: se afectan los varones quienes heredan el gen anormal de sus madres portadoras, por lo general asintomáticas. La distribución de la enzima en los eritrocitos y otros tejidos en mujeres heterozigotes, apoya la teoría de Lyon de la inactividad de uno de los cromosomas X. El estudio de esta enzima ha contribuido además al entendimiento de la jerarquía de la hematopoyesis y de la clonalidad de las neoplasias malignas.

La alta frecuencia de la deficiencia de G6PD en áreas geográficas donde la malaria es endémica, sugiere que la posesión de este gen anormal confiere resistencia. Se ha demostrado en mujeres heterozigotes que la incidencia de parasitemia por P. *falciparum* en eritrocitos deficientes en G6PD es menor que en eritrocitos normales. Sin embargo, también se sabe que el parásito se adapta mediante la producción aumentada de la enzima.

Las variantes de G6PD son divididas en tres categorías: 1) asociadas con anemia hemolítica crónica, 2) asociadas con anemia hemolítica aguda intermitente y 3) aquellas sin riesgo obvio de hemólisis.

La hemoglobina es mantenida en solución en una concentración alta en el citoplasma del eritrocito. El daño oxidativo (producto del metabolismo normal, drogas y diferentes sustancias) conduce a la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina que a su vez lleva a disminución de su solubilidad y a su precipitación. La hemoglobina precipitada se reconoce como los cuerpos de Heinz. La actividad de la G6PD genera NADPH que es utilizada para la reducción del glutatión el cual mantiene la solubilidad de la hemoglobina al reducir sus grupos sulfhidrilos.

Este proceso es disminuido de un modo variable según el tipo de mutación de la G6PD. En un individuo con una variante hemolítica aguda, no hay evidencia clínica ni de laboratorio de hemólisis a menos que el individuo se exponga a ciertas situaciones clínicas. En los sujetos con una variante hemolítica crónica, las mismas situaciones clínicas llevan a una exacerbación aguda de una anemia hemolítica crónica pre-existente.

La ingestión de drogas ó habas (fava bean) e infecciones precipitan hemólisis. La hemólisis es de instalación temprana, hacia el segundo o tercer día. A pesar de continuar la droga o persistir la infección, la hemólisis es de corta duración, quizás por la eliminación de una subpoblación de eritrocitos con baja actividad de la G6PD. Los glóbulos rojos más jóvenes y los reticulocitos no suelen ser hemolizados porque tienen una mayor actividad de la G6PD.

Entre las sustancias que se deben evitar en individuos con deficiencias de G6PD figuran la doxorubicina, nitritos, azul de metileno, nitrofurantoína, fenazopiridina, primaquina, compuestos con sulfas y ácido salicílico entre otras.

El tratamiento de la metahemoglobinemia tóxica aguda con azul de metileno en un individuo con deficiencia de G6PD inadvertida es una causa bien definida de hemólisis severa que puede ser amenazadora de la vida pues el aporte de oxígeno se encuentra previamente comprometido por la metahemoglobinemia.

Las infecciones son causa reconocida de hemólisis en los sujetos con deficiencia de G6PD. Se asume que la difusión de oxidantes desde los neutrófilos, los cuales sufren explosión oxidativa durante su activación, lleva a la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina.

El consumo de habas y de ciertas variedades de "yuca blanca" entre nuestros campesinos pueden inducir reacciones hemolíticas graves tal como ocurre en la costa atlántica. El riesgo hemolítico del "favismo" depende de la fuente y la preparación de los alimentos tanto como de la variación individual debido a los componentes genéticos.

También se describe la deficiencia de G6PD como causa de ictericia neonatal con anemia grave e hiperbilirrubinemia que requiere exanguinotransfusión.

El diagnóstico de la deficiencia de G6PD se basa en la generación de NADPH a partir de NADP

Material protegido por derechos de autor

y su detección por análisis espectrofotométrico cuantitativo o por pruebas rápidas fluorescentes de tamizaje. Un método sencillo consiste en demostrar la deficiencia de G6PD con la reducción del colorante azul de cresilo brillante. Resultados falsos negativos se obtienen cuando el análisis enzimático se efectúa poco después de la resolución del episodio hemolítico agudo pues predominan reticulocitos y eritrocitos jóvenes que tienen mayor actividad enzimática. Por esta razón es conveniente repetir la prueba dos meses después.

El tratamiento es preventivo, se deben evitar drogas que precipitan la hemólisis. Si la anemia es severa y sintomática, puede ser necesaria la transfusión de eritrocitos. Se recurre a la esplenectomía en las formas crónicas graves.

LECTURAS RECOMENDADAS

Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and other red cell abnormalities. In: Beutler E, Lichtman M, Coller B, et al, eds. Williams Hematology. 6ª ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001: 527-545

Gallagher P and Jarolim P. Red cell membrane disorders. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S et al, eds. Hematology: basic principles and practice. 3ª ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2000: 576-610

Gallagher P and Forget B. The red cell membrane. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, et al, eds. Williams Hematology. 6ª ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001: 333-343

Gallagher P and Forget B. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and related disorders. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, et al, eds. Williams Hematology. 6ª ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001:503-518

Mohandas N and Morrow J. Plasma membrane dynamics and organization. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S et al, eds. Hematology: basic principles and practice. 3ª ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2000: 40-48

Palek J and Jarolim P. Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutation. Semin in Hematol 1993; 30:249-283

Prchal J and Gregg X. Red cell enzimopathies. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S et al, eds. Hematology: basic principles and practice. 3ª ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2000: 561-575

Reliene R, Mariani M, Zanella A, et al. Splenectomy prolongs in vivo survival of erythrocytes differently in spectrin/ankyrin and band 3 deficient hereditary spherocytosis. Blood 2002; 100: 2208-2215

Restrepo A y Gutiérrez M. The frequency of glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in Colombia. Am J Hum Genet 1968; 20:82

Rice H, Oldham K, Hillery C, et al. Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children. Ann Surg 2003; 237: 281-288

Tellen M and Kaufman R. The mature erythrocyte. En: Lee R, Foerster J, Lukens J, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 10ª ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1999: 193-227

Torres J, Sossa C and Camacho A. Anormalidades de las proteínas de membrana de los eritrocitos en la esferocitosis hereditaria. Acta Med Col 2001; 26:158-162

Material protegido por derechos de autor

Anemia aplástica

10

Dr. Francisco Cuéllar ***Ambrosi***

Las insuficiencias medulares constituyen un grupo heterogéneo de padecimientos que se caracterizan por la falta de función **hematopoyética que conlleva** a una inadecuada **producción de eritrocitos,** granulocitos y plaquetas. **Es decir, hay aparición de** pancitopenia en la sangre periférica **por daño en la** médula ósea, médula grasa (Tabla 10-1).

Un diagnóstico correcto de aplasia o insuficiencia medular requiere:

1. Pancitopenia de **grado variable en sangre** periférica.
2. Ausencia de padecimientos **infiltrativos en la** médula ósea demostrada por aspirado de **médula**: leucemias, infecciones.
3. Disminución o ausencia **de celularidad hematopoyética** en biopsia **de médula.**
4. Para diagnóstico diferencial **se debe tener en** cuenta:
   a. Fragilidad cromosómica, **si es anormal y hay** malformaciones orgánicas, pensar **entonces** en Anemia de Fanconi.
   b. Si las pruebas de hemólisis ácida **y sacarosa** son positivas y los CD55 y CD59 por citometría están ausentes, pensar **en Hemoglobinuria** Paroxística Nocturna **(HPN).**
   c. Criterios morfológicos y **citogenéticos para** síndrome mielo- displásico **ausentes.**

La incidencia es de **1.5 a 7.5 casos por millón de** habitantes por año y **afecta a ambos sexos. Hay** variabilidad geográfica **relacionada con factores** ambientales y sociales.

Etiología

Su naturaleza idiopática se **ha reportado según las** diferentes series entre un **5% a 80% de los casos.** La secundaria en el 15% al 95% restante y sus causas se enumeran abajo (Tabla 10-2).

Manifestaciones clínicas

El cuadro dominante está en relación directa con el grado de falla hematopoyética: a) la anemia es de instalación progresiva y por lo tanto bien tolerada, b) la granulocitopenia se manifestará por la aparición de úlceras orales e infecciones bacterianas, pero las formas graves son poco frecuentes, y c) la diátesis hemorrágica se traduce en sangrado por las mucosas y púrpura.

Al examen físico se encontrará lo relativo al grado de anemia, palidez y a la gravedad de la trombocitopenia, esto es, diátesis cutáneo-mucosa. No se detectarán adeno o viceromegalias.

Laboratorio

El hemograma y el estudio del extendido de sangre periférica revelarán:

1. Anemia de intensidad variable, con PVC elevado y eritrosedimentación por encima de 100 mm/h.
2. Leucopenia con granulocitopenia y linfocitosis relativa.
3. Trombocitopenia.
4. Reticulocitopenia.

Por su parte los estudios de médula ósea revelarán:

1. A.M.O (aspirado de médula ósea): hipocelular, con presencia de grasa, células estromales. Hierro medular +++. Ocasionalmente el aspirado puede ser celular lo que no descarta el diagnóstico. En estos casos repetir el aspirado en otro sitio y de paso descartar deficiencia de folatos y vitamina B12. Siempre recordar que un A.M.O. hipocelular se puede encontrar también en mielodisplasia hipoplástica.

Material protegido por derechos de autor

Selectiva	Congénita	Adquiridas
Eritroblastopenia	Síndrome de Blackfan-Diamond	Aplasia pura de la serie roja
Neutropenia	Síndrome de Kostmann Disgenesia reticular Síndrome de Schwachman-Diamond	Idiopática Medicamentosa
Trombocitopenia	Amegacariocítica + ausencia de radio	Idiopática Fármacos/tóxicos
Global	Anemia de Fanconi Disqueratosis congénita	Aplasia medular idiopática o secundaria

Tabla 10-1. *Clasificación.*

Radiaciones ionizantes	A dosis altas (>10 Gy) es fulminante y de muy difícil recuperación sin trasplante hematopoyético.
Fármacos	Dosis/tiempo dependientes quimioterápicos, cloramfenicol Dosis independiente cloramfenicol, fenilbutazonas, dipironas, sales de oro sulfas, antidepresivos, antimaláricos, ticlopidina.
Agentes químicos	Derivados del benceno (Thiner) y otros hidrocarburos (tolueno, xilol, etc), incecticidas como el DDT, lindano, pentaclorofenol.
Virus	Hepatitis no A no B, virus Epstein-Barr, HHV-6, HIV.
Otras	Embarazo, timoma, faciitis eosinofílica (10%), colagenopatías, enfermedad injerto contra huesped.

Tabla 10-2. *Causas secundarias de anemia aplástica.*

2. La biopsia mostrará hipocelularidad hematopoyética, aumento de la grasa, células estromales, edema, hemorragia e infiltrado linfoplasmocitario que para muchos es de mal pronóstico. No olvidar que la aplasia puede ser en parches y por lo tanto biopsias bilaterales pueden ser útiles en el diagnóstico.
3. La citogenética es normal en la mayoría de las veces pero se han reportados alteraciones hasta en el 15% de los casos que hacen necesario diferenciarla de los síndromes mielodisplásicos.
4. La ferritina y sideremia estarán elevadas. Lo mismo que la Hb fetal y la fosfatasa alcalina de los granulocitos (Tabla 10-3).

Algoritmo terapéutico (Figura 10-1).

En todos los casos se debe incluir el tratamiento de soporte con:

Aplasia	Características
Grave	Granulocitos < 500/ul Plaquetas < 20.000/ul Reticulocitos corregidos <1% BxMO con celularidad < 25% o hipocelular Con celularidad entre en el 25% y el 50% con > del 70% de células no hematopoyéticas + dos o más de los criterios del hemograma
Muy grave	Granulocitos < 200/ul
Leve	Requerimientos transfusionales y granulocitos >500/ul

Tabla 10-3. *Clasificacion pronóstica.*

Material protegido por derechos de autor

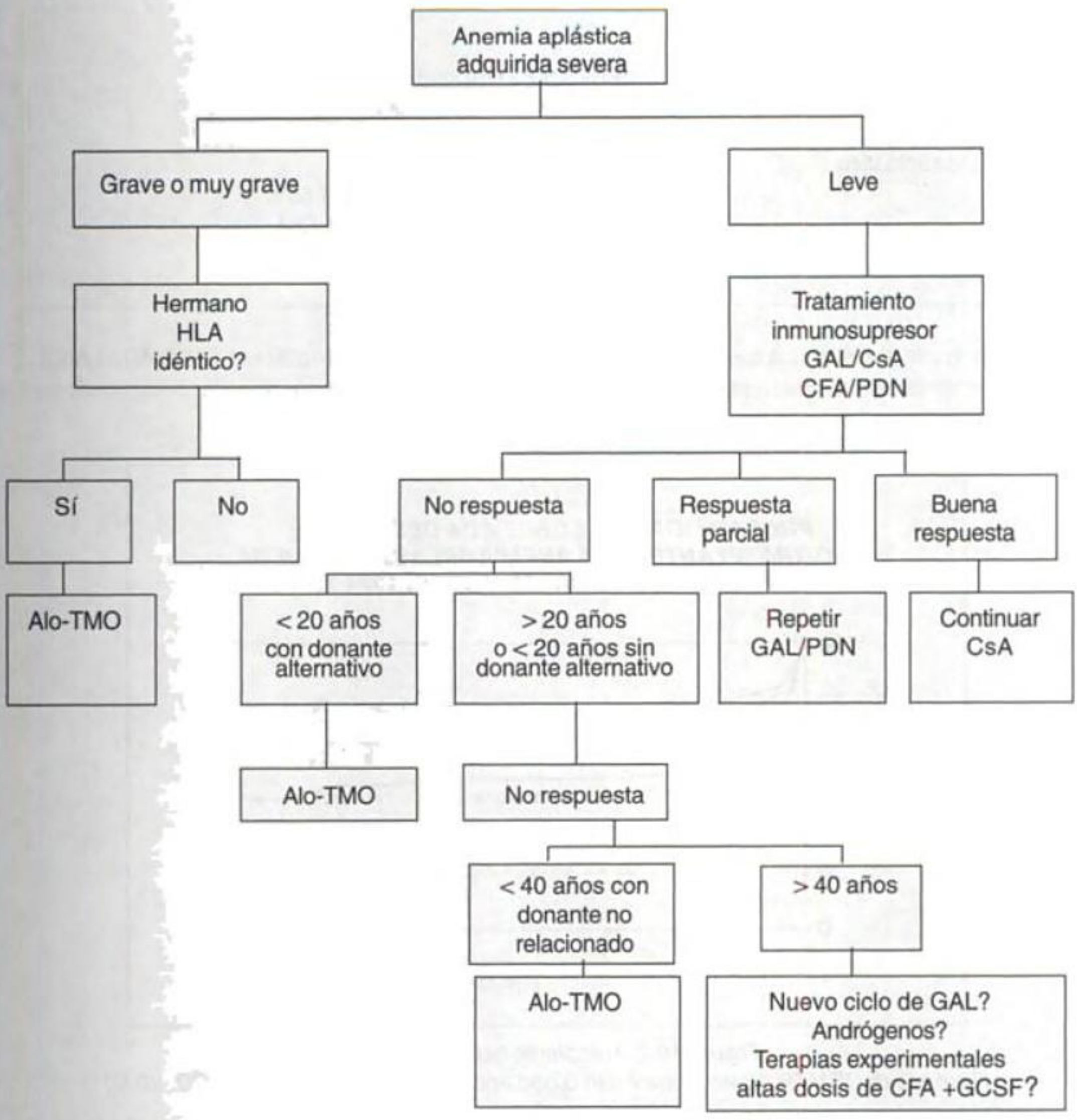


Figura 10-1. *Algoritmo terapéutico.*

1. Eliminación del agente **causal.**
2. Soporte con glóbulos rojos para mantener Hto >20 g% o hemodinamicamente compensado.
3. En casos de sangrado profuso, transfusión de plaquetas.
4. Profilaxis y tratamiento de las infecciones bacterianas (80% de la mortalidad) y fúngicas (40%).

Evolucion y pronóstico **Tabla 10-4 y Figura 10-2**

ANEMIA DE FANCONI

Es la forma de aplasia medular congénita más frecuente. Es autosómica recesiva. Forma parte de los llamados síndromes de inestabilidad cromosómica y se caracteriza por la coexistencia de aplasia medular, múltiples anomalias congénitas y una susceptibilidad alta al desarrollo de neoplasias, especialmente leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos. La

Material protegido por derechos de autor

a. Inmunosupresores	
Anemia aplástica grave o muy grave	50% a 80% responden en 6 meses Recaídas 5% a 20% al año Sobrevida a 3 años 60% al 90%
Anemia aplástica	Respuesta a CsA en el 50% CsA/GAL en el 65% Recaídas al año: 33% en los CsA 10% en los CsA/GAL Sobrevida a 3 años 93%
A 10 años, hasta el 40% de los que respondieron a inmunosupresión desarrollarán HPN. SMD o LAnoL.	

Tabla 10-4. *Evolución y pronóstico*

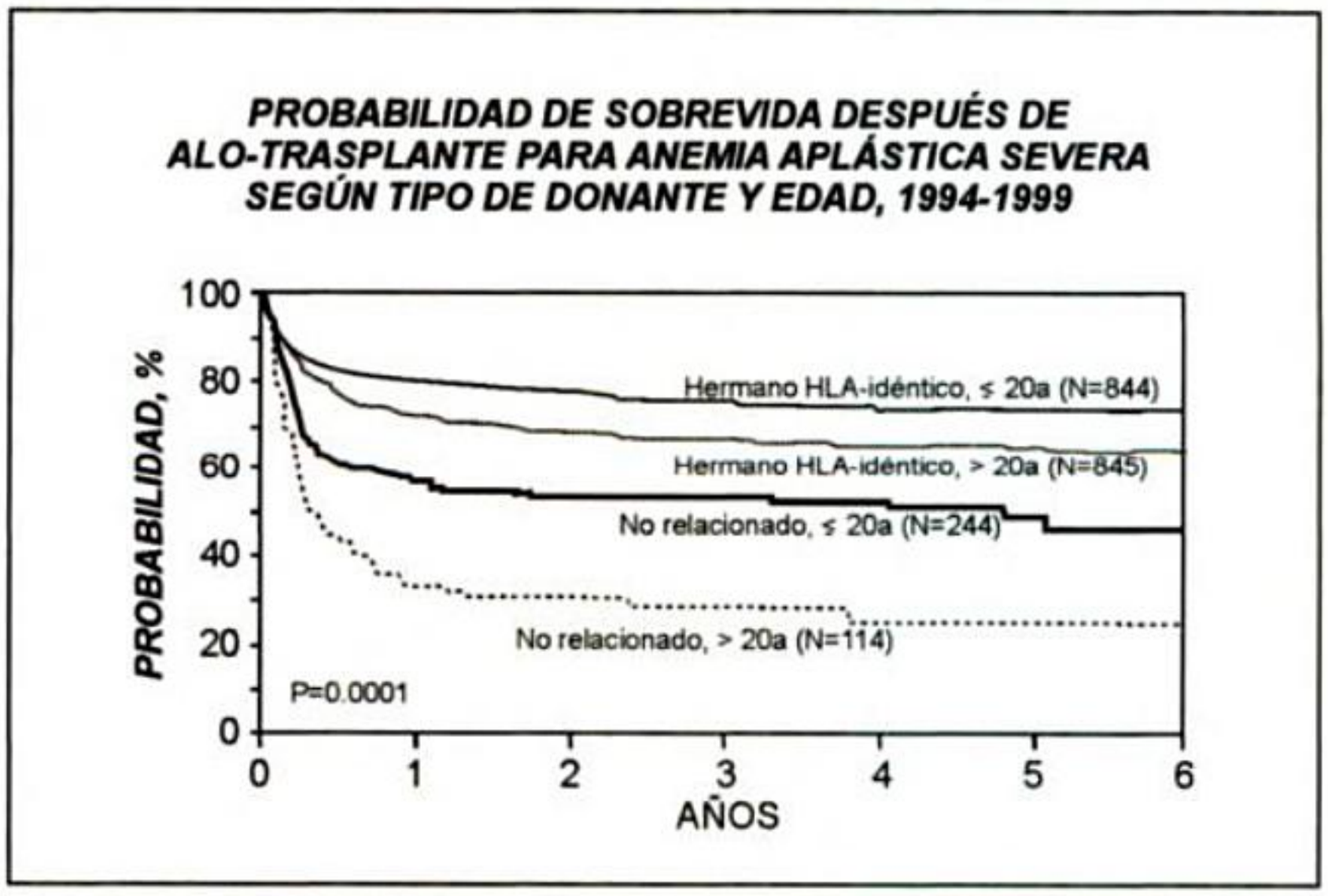


Figura 10-2. *Trasplante hematopoyético.*
(Tomado del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)

incidencia de heterocigotos es de 1/300 a 600 y la de homocigotos de 1.3 por millón de habitantes.

Clínica

La expresión clínica de la anemia de Fanconi es muy variable en función de la alteración genética subyacente y la expresión variable de la misma (Tabla 10-5).

Diagnóstico

Se debe sospechar si existe un IFAR (Index Fanconi's Anemia Register) mayor o igual a 3 puntos de acuerdo a la tabla 10-6.

Un índice de 3 da una probabilidad de Fanconi de 0.92 y un puntaje de 4 o más, del 0.98. Se confirma el diagnóstico con:

a. Alteraciones hematológicas, siendo posible hallar: 1) macrocitosis y Hb fetal elevada asintomáticas; 2) citopenia de una, dos o tres series en sangre periférica; 3) AMO/BMO con hipoplasia de intensidad variable.
b. Al examen citogenético roturas cromosómicas espontáneas o inducidas con mitomicina C o diepoxibutano (10% de falsos positivos).

Esta definición acepta la existencia de pacientes con anemia de Fanconi sin malformaciones y la

Material protegido por derechos de autor

Malformaciones (1)	Incidencia
Hiperpigmentación cutánea, manchas café au lait	64
Anomalías del pulgar y el radio (hipoplasia, ausencia, etc)	51
Esqueléticas (micrognacia, espina bífida, vertebrales)	30
Gonadales (micropene, testículos atróficos o ausentes hipospadias, azoopermia, útero bicorne, aplasia o hipoplasia vaginal o uterina, etc.)	20
Renales (riñón en herradura, agenesia o ectopia renal)	35
Retraso en el desarrollo pondoestatural	60
SNC (microcefalia, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso)	8
Oculares (microftalmía, epicanto, hipertelorismo, etc.)	43

Citopenias
Es frecuente que la trombocitopenia preceda al compromiso de las otras series.
Inicio entre los 5 y 10 años e incluso en la vida adulta.

(1) ausentes en el 20% de los casos.

Tabla 10-5.

Variable observada	Puntaje
Retraso del crecimiento	1
Pigmentación anormal	1
Malformación de riñón y vías urinarias	1
Microftalmía	1
Dificultades de aprendizaje	menos 1
Trombocitopenia	1
Anormalidades del pulgar o el radio	1
Otras anormalidades esqueléticas	menos 1

Tabla 10-6.

existencia de pacientes con hipoplasia y malformaciones que no tienen anemia de Fanconi al no existir roturas cromosómicas.

Tratamiento

1. Soporte trasnsfusional según delineamientos propuestos para la anemia aplástica adquirida.
2. Andrógenos: la administración de oximetolona ha producido 50% de respuestas.
3. Antioxidantes, de dudosa eficacia.
4. Trasplante hematopoyético como opción curativa cuando se tiene un donante intrafamiliar HLA idéntico (Figura 10-3).

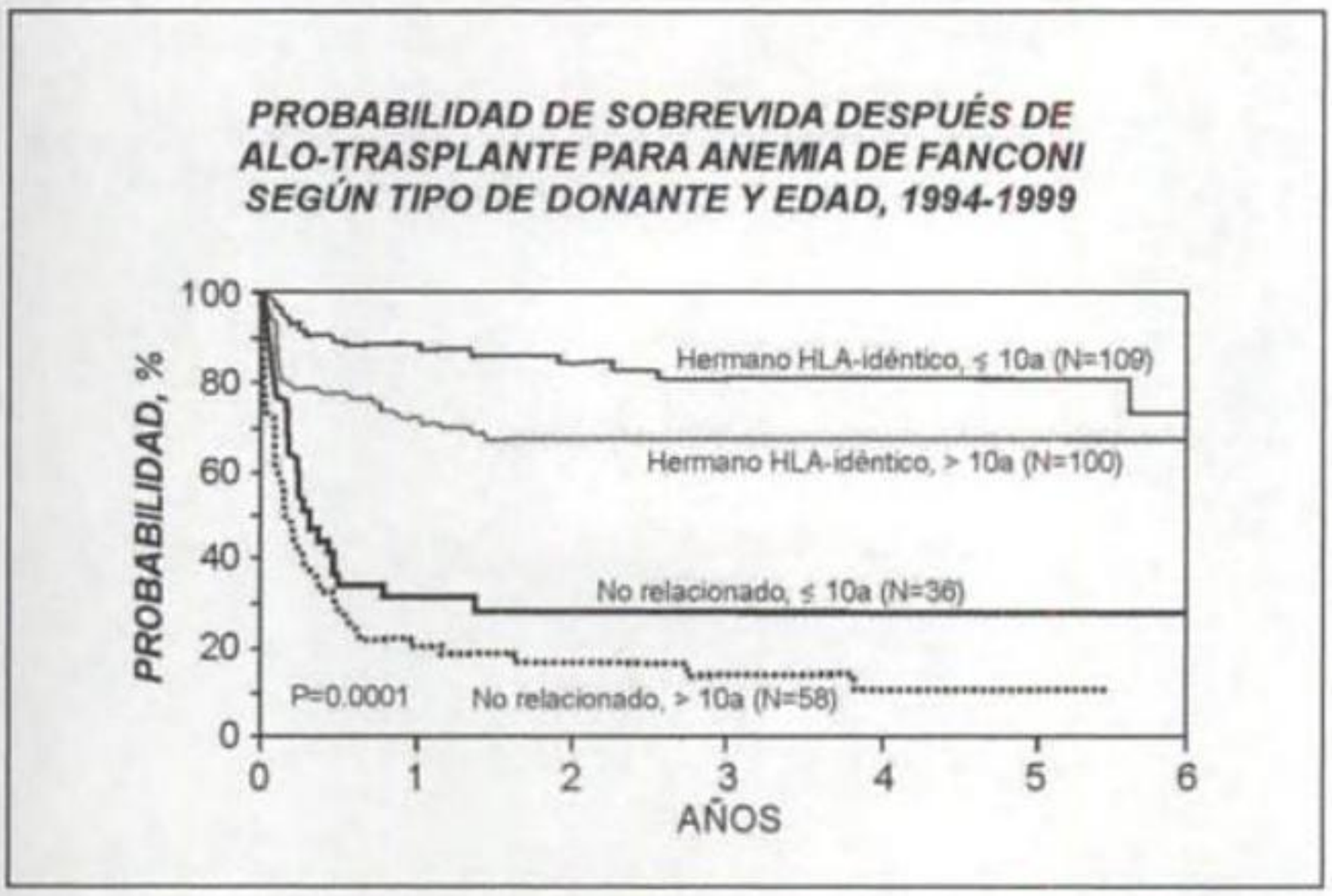


Figura 10-3. *(Tomado del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)*

Material protegido por derechos de autor

LECTURAS RECOMENDADAS

Bail SE. The modern management of severe aplastic anaemia. Br J Hematol 2000; 110: 41-53.

Brodsky R, Sensenbrenner LL, Smith BD, et al. Durable treatment-free remission after high dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia. Ann Inter Med 2001; 135: 477-483.

Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Ann I, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immuno-suppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. Br J Haematol 2002; 119: 1075 – 1082.

Sieff CA, Nisbet-Brown E, Nathan DG. Congenital bone marrow failures. Br J Haematol 2000; 111: 30-42.

Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M, et al. The effectiveness of immunosuppression in older patients with aplastic anemia. Ann Inter Med 1999; 130: 193 -201.

Material protegido por derechos de autor

Anemia falciforme y talasemias

11

Lic. María Cecilia Mondragón Arizmendy

Laboratorio

Los pacientes con **anemia de células falciformes** presentan anemia **normocítica (PVC 80-100fL)** normocrómica (PHC 28-32 µg, PCHC 32-36%) con valores de hemoglobina **entre 5.0 y 9.0 g/dL. El** recuento de leucocitos **está dentro del rango normal**, excepto en los **casos en los que el paciente** esté infectado, donde **mostrará un aumento de** estas células; el recuento de plaquetas **está elevado** ya que estos pacientes sufren **varios infartos** esplénicos que producen fibrosis del bazo y, como consecuencia, se autoesplenectomizan; el recuento de reticulocitos está aumentado como respuesta al proceso hemolítico y la velocidad de sedimentación está disminuida, ya que la **forma de estos** eritrocitos, no permite que se organicen en pilas de monedas como ocurre con los eritrocitos normales. En el extendido de sangre periférica, coloreado por Wright, se observa anisocitosis (macrocitos, **normocitos** y microcitos) y poikilocitosis **con células** falciformes, dianocitos, **ovalocitos, esquistocitos,** punteado basófilo y **policromatofilia además de** eritroblastos circulantes **de tipo policromáticos y** ortocromáticos.

El diagnóstico por el laboratorio de **la hemoglobinopatía S (falciforme) se establece mediante las** siguientes pruebas:

1. **Prueba de inducción de la falciformidad con metabisulfito de sodio: positiva ó la prueba de la solubilidad con ditionito de sodio: positiva.** Todos los genotipos **que presenten Hb S** (SS, AS, SC, SD, STalasemia) **mostrarán esta** prueba positiva.
2. **Electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa o agarosa a pH alcalino (pH8,4-8,6),** compatible con el **genotipo SS (banda de Hb S,** banda de Hb fetal y banda de Hb A2) y electroforesis de Hb a pH ácido para confirmar el patrón electroforético.
3. **Cuantificación de la hemoglobina fetal**: utilizando el método de Betlke (resistencia a la desnaturalización al álcali) se obtiene valores entre 5 y 20%.
4. **Cuantificación de la hemoglobina A2**: generalmente está dentro del rango normal, valores por debajo de 3,5% (método de cromatografía).
5. **Diagnóstico molecular**: desarrollando pruebas de RFLP´s-PCR (refraction fragments length polymorfims system – polimerase chain reaction) se detecta la mutación falciforme y las diferentes variaciones puntuales generalmente localizadas dentro de las regiones intergénicas, que dan lugar a los polimorfismos de restricción bi-alélicos ($^{+}/_{+}$) existentes entre el grupo de genes de la familia globina beta, responsables de la funcionalidad de la molécula (cromosoma 11p 15.5: épsilon, gamma, beta y delta) obteniéndose el haplotipo correspondiente (Republica Central Africana CAR ó Bantú, Benín, Senegal, Camerún y Arabia, entre otros), asociado a la anemia falciforme. Dentro de la población colombiana predominan los haplotipos Bantú y Benín.

Además, es común encontrar hiperbilirrubinemia de tipo no conjugada, aumento de las DHL y las fosfatasas alcalinas, disminución de la sobrevida de los eritrocitos y en la médula ósea, hiperplasia eritroide como respuesta al proceso hemolítico.

HEMOGLOBINOPATIA SC

Laboratorio

Se presenta como una anemia normocítica

Material protegido por derechos de autor

normocrómica menos acentuada que en los homocigotos para la hemoglobina SS, con valores entre 8 y 12 g/dL. Los recuentos celulares están dentro de valores normales a excepción del recuento de reticulocitos que está aumentado como respuesta al proceso hemolítico que sufren los eritrocitos. En el extendido de sangre periférica se observa anisocitosis y poikilocitosis con abundantes dianocitos y escasas células falciformes. La electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa o agarosa a pH alcalino constituye el único procedimiento para confirmar el diagnóstico, la cual muestra las bandas correspondientes a las hemoglobinas S y C en proporciones similares. La hemoglobina fetal está aumentada y la hemoglobina A2 dentro de límites normales. La prueba del siclaje es positiva.

Por técnicas de biología molecular se pueden estudiar los haplotipos tanto para la hemoglobina S como para la hemoglobina C, dentro de la familia de genes de la globina beta.

BETA TALASEMIA HEMOGLOBINA S

Laboratorio

Los pacientes muestran una anemia de tipo microcítica hipocrómica con valores de PVC por debajo de 80 fL y de PHC menor de 28 µg. Los recuentos de leucocitos y plaquetas generalmente están dentro de rangos normales, mientras que el recuento de reticulocitos, está elevado. En el extendido de sangre periférica se aprecia una variada anisocitosis y poikilocitosis, eritroblastos circulantes y policromatofilia. La cuantificación de la hemoglobina A2 muestra valores por encima de 3,5%, y la hemoglobina fetal valores superiores al 2%. Los niveles de ferritina sérica están normales o aumentados.

En la electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa o agarosa a pH alcalino, se observa una proporción de hemoglobina A que oscila entre 15 y 30 % y el resto, corresponde a Hb S; este patrón es sugestivo de un genotipo β^+ talasemia.

Cuando el patrón electroforético no muestra fracción de Hb A se puede sospechar un doble heterocigoto para la Hb S y la talasemia beta compatible con un genotipo β^o.

Hay gran variedad de mutaciones en gen de la β globina asociadas a talasemia, que en su gran mayoría corresponden a sustituciones puntuales en la región promotora, mutaciones sin sentido en la región codificante que producen una proteína truncada o en intrones que afectan la maduración del RNAm alterando las regiones consenso para su procesamiento o creando secuencias para cortes no permitidos, cuyo efecto final será sobre la expresión o calidad de proteína.

Las mutaciones que disminuyen la expresión de la β globina sin implicar su función se clasifican como talasemia β^+. Este tipo de mutaciones se localizan en el promotor del gen, en la región de reconocimiento del ribosoma (5'UTR), disminuyendo la transcripción, la traducción (síntesis de proteínas) o el procesamiento del RNAm. Las mutaciones que implican la función de la β globina, por cambios o pérdida en la secuencia de aminoácidos, se denominan talasemias β^o. Estas mutaciones se producen en la región codificante (ORF), y generan proteínas con: sustitución de aminoácidos (missense), cambio en el marco de lectura (frameshift) y truncadas (nonsense); este tipo de mutaciones además, se han encontrado en regiones internas de los intrones creando sitios crípticos de splicing, las cuales pueden dar como resultado un RNAm alterado.

Es así como las mutaciones más comunes en los habitantes del Mediterráneo son: el codón sin sentido 39, IVS I ni , IVS I n6 y IVS I n11 O, en el continente africano A -29 G , C -88 T, CD24 , IVS II n849, en el continente asiático la IVS I n5, IVS I n13, CD 15, CD 819, CD 24, y en Colombia: el codón sin sentido 39 y -29, entre otras.

Para evaluar estas alteraciones se utiliza el sistema de amplificación refractaria a mutación ARM'S - PCR, este sistema no requiere digestión con enzimas de restricción y solo utiliza oligonucleotidos específicos para los ale los normal y mutado.

Para evaluar estas alteraciones se utiliza el sistema de amplificación refractaria a mutación ARM´S –PCR, este sistema no requiere digestión con enzimas de restricción y sólo utiliza oligonucleótidos específicos para los alelos normal y mutado.

ALFA TALASEMIA HB S

Laboratorio

Las alteraciones en la globina alfa no producen cambios en su carga eléctrica, por lo tanto la electroforesis de Hb en acetato de celulosa no hace el diagnóstico; estos pacientes doble heterocigote para alfa talasemia y Hb S, suelen clasificarse

Material protegido por derechos de autor

como anemia falciforme **propiamente dicha.** Para aclarar dicho diagnóstico **es necesario desarrollar** pruebas moleculares como **la PCR o el Southerm** blot que permiten evidenciar la **deleción de 3,7 kb** entre los genes.

RASGO **FALCIFORME**

Laboratorio

En el estudio hematológico **casi nunca aparece** anemia y los recuentos **celulares están dentro de** los rangos normales. **En el** extendido **de** sangre periférica es posible observar una discreta poikilocitosis y excepcionalmente células falciformes **circulantes.**

La prueba del siclaje muestra **eritrocitos con** forma de hoja de espino considerándose ésta como positiva y la electroforesis de hemoglobina **en** medio alcalino (pH 8,6) muestra la banda de Hb A en un 60%, la Hb S 40%, la Hb A2 menor del 3.5% y la Hb fetal con valores normales o discretamente elevados. Con la prueba del siclaje y la electroforesis de Hb se establece el diagnóstico de portador de **Hb** S (AS).

LECTURAS RECOMENDADAS

Betke K, Marti H R, Schlicht I. Estimation of small percentages of foetal haemoglobin. Nature 184: 1877,1959.

Cuellar-Ambrosi F, Mondragon MC, Figueroa M, Prehu C, Galacteros F, Ruiz-Linares A. Sickle cell anemia and beta-globin genes cluster haplotypes in Colombia. Hemoglobin 24: 3, 221-225, 2000.

Martinez G, Muñiz A, Swarch E, Espinosa E, Nagel RL. Age dependence of the gene frequency of alfa talassemia in Sickle cell anemia in Cuba. Blood 88:1898-1899,1996.

Newton C, Graham A, Heptinstail L, Powell S, Summers C, Kalsheker N, Smith J Markham A. Analysisn of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation sistem (ARMs). Nucleic Acids Reserch 17:7, 2503-2516, 1989.

Rosatelli MC, Dozy A, Facy V, Faa V, Meloni A, Sardu R, Saba L, Kan YW. Molecular caracterization of beta talassemia in the Sardinian population. Am. J. Hum. Genet.50: 422-426, 1992.

Sutton M, Bouhassira EE, Nagel RL. Polymerase chain reaction amplification applied to the determination of beta like globin gene cluster haplotype. Am. J. Hematol 32:66-69,1989.

Vives Corrons JL. Hemoglobinopatias y Talasemias;Besses RaebelC., Castillo Cofiño R., Florensa Brichs L., Pardo Peret P., Vives Corrons J.L., Woessner Casas S; Hematologia clinica.3ª ed; Barcelona; Mosby Doyma Libros; 1994147169.

Material protegido por derechos de autor

Anemia de las enfermedades crónicas (AEC)

12

Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi

Este término define a la anemia refractaria específica que se observa en asociación con una amplia variedad de enfermedades subyacentes, tales como:

1. Infección crónica, de más de un mes de duración.
2. Neoplasias.
3. Enfermedades inflamatorias crónicas:
   a. Colagenopatías.
   b. Polimialgia reumática/ arteritis de células gigantes.
1. Insuficiencia renal crónica.
2. Endocrinopatías, principalmente en hipotiroidismo.
3. Hepatopatías.
4. Lesiones tisulares: quemaduras, politraumatismo.

Los mecanismos de producción de este tipo de anemia son multifactoriales e incluyen:

1. Eritropoyesis disminuida por falta de producción o respuesta a la eritropoyetina (EPO).
2. Bloqueo del hierro en el SRE que impide su utilización por los precursores eritropoyéticos en la médula ósea.
3. Acortamiento de la vida de los eritrocitos por eritrofagocitosis asociada.

Es, junto con la anemia ferropriva, la causa más frecuente de anemia principalmente en pacientes hospitalizados. Usualmente es leve con una Hb entre 8.5 g% y 12 g% y se establece en el curso de unos 2 meses en relación con la instalación del cuadro de base (Tabla 12-1).

En general predomina la clínica del trastorno de base sobre la del síndrome anémico, aunque ambas se pueden entrelazar. La anemia suele ser leve-

Síndrome anémico: astenia, disnea, acúfenos, mareo, cefalea, palpitaciones, calambres, confusión, insomnio, labilidad emocional.

Insuficiencia renal crónica: depresión, convulsiones, neuropatía, encefalopatía, náuseas, vómito, anorexia, prurito, disnea, oliguria/nicturia, hipertensión, serositis, ICC, infecciones, hemorragia.

Hipotiroidismo: hipotermia e intolerancia al frío, letargia, estreñimiento, menorragia, cambios en la voz, deterioro de la actividad mental y motora, etc.

Hepatopatía: astenia, anorexia, náuseas, malestar general, distensión abdominal, hematemesis y diátesis hemorrágica.

AEC: síndrome constitucional, fiebre y síntomas específicos del trastorno de base.

Tabla 12-1. *Manifestaciones clínicas.*

Material protegido por derechos de autor

moderada e insidiosa y bien tolerada, excepto en la insuficiencia renal crónica **en donde se pueden** encontrar niveles de Hb **de 4 g%.**

En general, cuando la anemia de estas **enfermedades** es menor de 8 **g% se** debe **buscar deficiencia** asociada de **hierro (valor diagnóstico de** ferritina en estos casos **<60 µg/L), folatos y/o** vitamina B12.

Al examen físico se debe seguir los siguientes delineamientos para la evaluación correcta **del paciente** con anemia por enfermedad crónica:

Síndrome anémico: **palidez mucocutánea,** taquicardia, soplo funcional, **hipotensión ortostática,** edema maleolar, etc.

IRC: desnutrición, piel reseca, **estomatitis, deshidratación**, olor urémico, **signos de diátesis** hemorrágica, tinte amarillento, **etc.**

Hepatopatía: hepato-esplenomegalia, ascitis, ictericia, asterixis, nevus **en** araña, ginecomastia, **circulación** colateral abdominal, atrofia testicular, **eritema** palmar, etc.

Hipotiroidismo: piel **seca** y **fría, macroglosia,** edema periorbitario, obesidad, **bocio y hasta coma** mixedematoso.

AEC: es muy importante un examen físico riguroso para detectar presencia de neoplasias, inflamación o infecciones.

Diagnóstico

Se deben solicitar sistemáticamente las siguientes pruebas de laboratorio:

SP *Anemia normo - normo*, **puede ser macrocítica** en caso de hepatopatía **alcohólica, hipotiroidismo** (50%) o hay asociado **déficit de folatos o B12.** *Reticulocitos normales o bajos* para el grado **de** anemia. *El extendido* puede revelar equinocitos **en** IRC o acantocitos en la hepa*topatía.*

Fe *Ferritina* normal en **estos** casos, sospechar ferropenia asociada por sangrado concomitante o pérdidas en hemodiálisis. *Alta >100 µg/L como reactante de fase aguda*. *Sideremia* disminuida con *transferrina* normal. *Porcentaje de saturación de la transferrina* normal o ligeramente baja. *Receptor soluble de la transferrina* normal o ligeramente bajo.

BxMO Hierro aumentado en el SRE. Rara vez necesario aspirado de médula ósea o biopsia.

Eritropoyetina Niveles bajos en la anemia de las enfermedades crónicas (AEC) pero en caso de IRC importante su determinación para decidir su aplicación.

El diagnóstico diferencial siempre debe incluir:

1. Anemia ferropriva.
2. Anemia megaloblástica.

Tratamiento

Como no existe un tratamiento específico para este tipo de anemia, se debe intentar la corrección de la enfermedad de base.

1. Corrección de la deficiencia de hierro, folatos y B12 coexistente.
2. Transfusión de glóbulos rojos a pacientes sintomáticos con escasa reserva cardiovascular.
3. Diálisis para aminorar sintomatología.
4. Andrógenos en hombres sin complicaciones prostáticas y con antígeno de próstata normal.
5. Eritropoyetina (EPO o rhuEPO) para pacientes con IRC en diálisis, y en los pacientes en tratamiento de cáncer.

LECTURAS RECOMENDADAS

Escribano L, González P. Anemia de las enfermedades crónicas, insuficiencia renal, endocrinopatías y hepatopatías. En: Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de Hematología Clínica. Editorial Antares 2002; pp 13 a 19.

O'Connor NTJ, Hoffbrand AV. Anaemia in systemic disease. En: Delamore IW, Liu Yin JA. Haematological aspects of systemic disease. Baillere Tindall 1990: pp 33- 65.

Material protegido por derechos de autor

Síndrome de lisis tumoral

13

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo
Dra. Inés Jiménez Sanguino
Dra. María del Pilar Obregón Martínez

Definición

El síndrome de lisis tumoral (SLT), es el término aplicado a un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren usualmente posterior al tratamiento de enfermedades neoplásicas malignas.

El (SLT) se produce por la destruccion rápida de las células malignas y la liberación de sus componentes intracelulares al espacio extracelular a una velocidad mayor a la que el organismo está en capacidad de eliminar. El resultado final es un disturbio metabólico severo caracterizado por la presencia de hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia, hipocalcemia y uremia que puede desencadenar finalmente una falla renal aguda oligúrica y muerte.

El síndrome de lisis tumoral se presenta principalmente en leucemias linfoides agudas y en linfomas de alto grado, en particular en el linfoma de Burkitt. Estas enfermedades tienen en común una rápida proliferación celular y relativa sensibilidad al tratamiento.

También se puede observar un SLT, aunque con menor frecuencia, en leucemias mieloides agudas y crónicas, otros linfomas de bajo e intermedio grado y tumores sólidos.

La mayoría de los casos de SLT se asocian a la instauración de quimioterapia, sin embargo se han observado cuadros espontáneos, principalmente en leucemias y linfomas.

También se puede desarrollar de SLT con otros tipos de terapias oncológicas diferentes a la quimioterapia. La Tabla 13-1 resume específicamente las entidades y terapias asociadas al síndrome.

Fisiopatología

Los pacientes con tumores voluminosos y división celular rápida son generalmente más sensibles a los diferentes agentes citotóxicos y el inicio del tratamiento frecuentemente produce rápida liberación de aniones y cationes intracelulares, y productos metabólicos de las proteínas y los ácidos nucleicos al espacio extracelular.

La hiperuricemia es el resultado de la rápida liberación y catabolismo de los ácidos nucleicos intracelulares: ácidos nucleicos de purina son catabolizados a hipoxantina, luego a xantina y finalmente a ácido úrico por la xantina oxidasa. La eliminación del ácido úrico es renal y en situaciones normales se excretan por esta vía, aproximadamente 500 mg de ácido úrico cada día. El ácido úrico tiene pobre solubilidad en el agua y a concentraciones normales y pH sanguíneo fisiológico el 99% del ácido úrico está en forma ionizada. Las concentraciones elevadas de ácido úrico aumentan el riesgo de precipitación de cristales de ácido úrico en los tubos colectores renales y en los túbulos distales debido a que éstos son sitios de acidificación urinaria. La precipitación del ácido úrico produce disminución de la filtración glomerular y subsecuente desarrollo de falla renal aguda, el riesgo de falla renal aguda es mayor en pacientes deshidratados, con obstrucción ureteral tumoral, historia de falla renal, uso concomitante de antibióticos nefrotóxicos como los aminoglicósidos y en pacientes con infecciones activas.

La hiperfosfatemia es el resultado de la rápida liberación de fósforo intracelular de las células malignas, las cuales pueden contener más de cuatro veces el contenido de fósforo orgánico e inorgánico que una célula normal. Inicialmente el riñón aumenta la excreción urinaria de fósforo y disminuye la absorción tubular del mismo, sin embargo el mecanismo de trasporte tubular se satura y es incapaz de mantener la concentración

Material protegido por derechos de autor

Enfermedades hematológicas	Tumores solidos	Terapias
Leucemias agudas Leucemias crónicas Linfoma no Hodgkin de alto grado (Indiferenciados Burkitt y no Burkitt y linfoblástico) Linfomas no Hodgkin de bajo grado y de intermedio grado	Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer vulvar Tumor de células germinales Cáncer pulmonar Sarcoma de tejidos blandos Meduloblastoma Timoma Melanoma metastásico	Corticosteroides Metotrexate intratecal Tamoxifeno Inmunoterapia Rituximab Radioterapia corporal total Imatinib Gemtuzumab Interferón Quimioembolización

***Tabla 13-1.** Entidades asociadas al Síndrome de Lisis Tumoral.*

sanguínea de fósforo **normal. La hiperfosfatemia** puede adicionalmente **exacerbarse por la insuficiencia** renal aguda secundaria a la precipitación **de** ácido úrico. La hiperfosfatemia **puede llevar a insuficiencia** renal aguda **por precipitarse en complejos** con el calcio en los túbulos renales. Adicionalmente la concentración **sérica de calcio** disminuye **cuando** esta precipitación de fosfato y calcio ocurre, **y la** hipocalcemia secundaria **a** SLT se **manifiesta** clínicamente con calambres musculares, **tetania y** arritmias cardíacas.

La hipercalemia resulta **de la incapacidad del** riñón para eliminar las **muy altas concentraciones** de potasio liberadas **por las células malignas destruidas.** El rápido **aumento de la concentración** sérica de potasio puede **producir arritmias severas** y muerte súbita.

El aumento **del nitrógeno ureico en la sangre** ocurre como **consecuencia del acelerado catabolismo** proteico y la **alteración de la función renal.** Los aumentos severos **en el** nitrógeno **ureico se** relacionan con alteraciones en la función plaquetaria, inmunodeficiencia celular y pericarditis inflamatoria.

Diagnóstico

El SLT es casi siempre **asintomático y sólo detectable** mediante las anormalidades metabólicas **de** laboratorio que lo caracterizan: hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia y acidosis láctica. Las signos y síntomas **, cuando se** presentan, son náuseas, vómito, alteraciones en el estado mental, falla cardíaca **congestiva, edema, taquicardia** ventricular, **debilidad, parálisis, calambres** musculares, tetania, **convulsiones, orina turbia,** cólico renal, dolor **articular, acidosis y anuria.**

Puede sospecharse SLT en pacientes con gran bulto tumoral quienes desarrollan falla renal aguda en la presencia de hiperuricemia marcada (mayor de 15 mg/dL) y/o hiperfosfatemia (mayor de 8 mg/dL). La nefropatía por ácido úrico es casi siempre oligoanúrica, el uroanálisis puede mostrar abundantes cristales de ácido úrico y uratos amorfos pero también puede ser normal. La relación de ácido úrico a creatinina urinaria es mayor de 1 en los pacientes con nefropatía hiperuricémica y es menor de 1 en pacientes con falla renal secundaria a otras causas.

Para facilidad del lector, los valores normales de laboratorio de estos cuatro indicadores se listan en la Tabla 13-2.

Teniendo en cuenta el patrón asintomático clínico que se presenta en el SLT, es fundamental identificar los pacientes que presenten factores de riesgo para desarrollarlo e iniciar las medidas profilácticas y evitar las complicaciones derivadas de éste (Tabla 13-3). Al igual es importante tener en cuenta las terapias que pueden contribuir a poten-

Indicador	Valores normales
Potasio	3.5 - 5.0 mmol/L (meq/L)
Calcio	2.2 - 2.6 mmol/L9.0 - 10.5 mg/dl
Fósforo	1.0 - 1.4 mmol/L3.0 - 4.5 mg/dl
Acido úrico	2.5 - 8.0 mg/dl150 - 480 mmol/L Hombres 1.5 - 6.0 mg/dl Mujeres 90 - 360 mmol/L

***Tabla 13-2.** Valores normales de laboratorio.*

Material protegido por derechos de autor

- Tumores con alta velocidad de crecimiento (leucemia linfoide aguda y linfomas no hodgkin de alto grado) y sensibles a agentes quimotoxicos
- Masas tumorales grandes
- Recuento leucocitario elevado
- Uratos séricos elevados
- LDH sérica elevada
- Depleción de volumen intravascular
- Disfunción renal subyacente
- PH urinario ácido

Tabla 13-3. *Factores de riesgo para desarrollar SLT.*

ciar las anormalidades metabólicas y tratar de evitarlas (Tabla 13-4).

Los pacientes con riesgo de SLT, deben tener monitorización estricta de los signos vitales, peso, gasto urinario y exámenes de laboratorios de evaluación metabólica completos, como electrolitos, glicemia, creatinina, nitrógeno ureico, perfil hepático, ácido úrico, fósforo, calcio y LDH; estos exámenes se deben realizar antes de iniciar el tratamiento y cada 6 a 8 horas por las primeras 48 horas a 72 horas después de iniciar el tratamiento antineoplásico o cada 6 a 8 horas en los pacientes de alto riesgo.

Prevención del síndrome de lisis tumoral

La intervencion terapéutica debe ser principalmente enfocada a la instauración de medidas preventivas. La habilidad para prevenir el SLT depende de la capacidad de reconocer e identificar los pacientes con factores de riesgo para desarrollarlo. Estas se deben iniciar 24 a 48 horas antes de iniciar el tratamiento.

Estas medidas preventivas se deben aplicar desde el nivel primario y secundario de atención en

- Suplementos orales que contengan potasio, fósforo etc.
- Diuréticos ahorradores de potasio
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- Diuréticos tiazídicos
- Clindamicina
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantesnutrición enteral/parenteral

Tabla 13-4. *Tratamientos que deben evitarsen*

salud e incluyen: la administración de líquidos endovenosos de manera agresiva, el uso de alopurinol y la alcalinización de la orina del paciente aunque sin embargo esta última conducta es controvertida.

Hidratación intravenosa: se recomienda utilizar preferiblemente solución salina isotónica o hipotónica a razón de:

Peso	**Superficie Corporal Total (SCT)**
> 10 Kg	(Peso x 4 + 7) / (Peso + 90)
< 10 Kg	(Peso x 4 + 9) / 100

Administrar 2.500-3.000 ml/m² superficie corporal total/día, desde 24 a 48 horas antes de iniciar el tratamiento hasta 48 a 72 horas posterior a la finalización de la quimioterapia. Sin embargo el volumen de líquidos y la velocidad de infusión debe ser ajustada a la función cardiovascular de cada paciente y el gasto urinario.

El objetivo es mantener un gasto urinario mayor a 100 mL/h (mayor a 2,5L/día o mayor a 3 litros /m²/día). Los diuréticos osmóticos como el manitol son de utilidad cuando no se logra un adecuado gasto urinario con la sola hidratación. Las dosis de manitol utilizadas son de 200 a 500 mg/kg dosis.

El alopurinol es un potente inhibidor de la xantina-oxidasa y bloquea la conversión de hipoxantina y xantina a ácido úrico. Es generalmente utilizado a dosis de 200-400mg/m²/día. Puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal previa, ya que está asociado a un síndrome caracterizado por rash, hepatitis, eosinofilia y empeoramiento de la función renal.

El papel de la alcalinización de la orina con infusión de bicarbonato es controvertido, lograr altos gastos urinarios con la adecuada hidratación puede llegar a minimizar la precipitación de ácido úrico, sin requerir bicarbonato. La sobrealcalinización puede causar alcalemia metabólica severa, incrementar el fosfato cálcico a nivel renal y disminuir las concentraciones séricas de calcio ionizado.

No obstante, basándose en que a pH alcalino disminuye la incidencia de precipitación de ácido úrico a nivel renal, se recomienda para algunos grupos específicos de pacientes, utilizar bicarbonato de sodio 50 a 100 mEq en cada 500 mL de líquidos calculados, para mantener un pH urinario de 7 a 7.5, pH mayores a este valor pueden

Material protegido por derechos de autor

promover el depósito de complejos de fosfato-calcio. Por otra parte la alcalinización de la orina es efectiva en la prevención de la precipitación de ácido úrico a nivel renal, pero no previene la precipitación renal de xantinas, las cuales pueden incrementarse con el uso del alopurinol.

De igual modo, la acetazolamida , un inhibidor de la anhidrasa carbónica, puede también ser utilizado para la alcalinización urinaria, a dosis de 150 a 500 mg/m²/d.

Finalmente, en el caso de sobrecarga de volumen, puede considerarse la acetazolamida para la alcalinización de la orina aprovechando su efecto diurético. La acetazolamida está contraindicada en pacientes con acidosis sistémica puesto que ésta inhibe la excreción de iones de hidrógeno.

Los diuréticos de asa pueden promover la excreción de los productos metabólicos finales, ayudar a mantener el gasto urinario y evitar la retención hidrosalina (Tabla 13-5).

Tratamiento del síndrome de lisis tumoral agudo

Una vez establecido el síndrome de lisis tumoral, debe trasladarse el paciente a una unidad de cuidado especial a nivel terciario de atención en salud, donde se puedan tratar las complicaciones metabólicas específicas.

- Identificar los pacientes de riesgo.
- Trasladar a una unidad hemato-oncológica o de cuidados intensivos.
- Establecer un acceso venoso adecuado.
- Retrasar la terapia antineoplásica, dentro de lo posible.
- EKG de base y monitorización cardíaca continua.
- Niveles basales y de seguimiento de LDH sérica, ácido úrico, sodio, potasio, creatinina, BUN, fosforo y calcio.
- Hidratación intravenosa con solución salina isotónica o hipotónica a 2500-3000mL/m²/24 horas.
- Administrar alopurinol 300-400 mg/m²/vìa oral.
- Alcalinización urinaria (opcional)
  a. Bicarbonato de sodio 50-100 mEq/L de líquidos intravenosos.
  b. Acetazolamida 150-500mg/m².

***Tabla13- 5**. Manejo inicial de los pacientes con riesgo de SLT.*

Hiperuricemia : *es el hallazgo más importante en los pacientes con SLT que desarrollan falla renal aguda.* La hiperuricemia establecida puede requerir aumento del volumen de líquidos y de la dosis de alopurinol, intentando mantener valores del pH urinario de 7.0 – 7.5, siendo cuidadosos de evitar la sobrealcalinización en pacientes con hiperfosfatemia. La hemodiálisis está indicada para remover el exceso de ácido úrico circulante en los pacientes en quienes no es posible inducir una diuresis adecuada. Recientemente se ha utilizado una nueva enzima proteolítica, urato oxidasa, la cual degrada el ácido úrico en alantoínas que son 10 veces más solubles que el ácido úrico. La urato oxidasa disminuye rápidamente los niveles de ácido úrico dentro de la primera hora de su aplicación y es otra alternativa de tratamiento (Tabla13- 6).

Hiperkalemia: la hiperkalemia se considera moderada si los niveles séricos no sobrepasan los 6.5 mEq/L y no hay cambios electrocardiográficos. Se define la forma severa cuando los niveles séricos superan los 6.5 mEq/L y/o encontramos alteraciones del trazado electrocardiográfico. En caso de alteraciones cardíacas severas se debe administrar gluconato de calcio para antagonizar los efectos deletéreos del potasio. Estas medidas son transitorias ya que se inicia hemodiálisis tan pronto como sea posible (Tabla 13-7).

Hiperfosfatemia - hipocalcemia: la hiperfosfatemia es otra alteración metabólica encontrada en el SLT. Una diferencia entre el SLT espontáneo y post-tratamiento es la menor frecuencia de hiperfosfatemia en el SLT espontáneo, esto es explicado porque los tumores con crecimiento rápido reutilizan el fósforo para la síntesis de nuevas células tumorales, en contraste a las células destruidas por tratamiento incapaces de reutilizar el fósforo. La hipocalcemia generalmente acompaña la hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia puede tratarse con sustancias ligadoras de fosfatos como el hidróxido de aluminio. Así mismo se deben eliminar los medicamentos que puedan contener fosfatos y del mismo modo restringir el fosfato de la dieta a 800-1000mg día, también se pueden utilizar las soluciones glucosadas con insulina.

La hipocalcemia se autocorrige una vez se estabilizan los niveles séricos de fosfato. Sólo pacientes muy sintomáticos con tetania, arritmia etc., requerirán tratamiento específico para la hipocalcemia (Tabla 13-8).

Material protegido por derechos de autor

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis- vía de admón	Comentarios
Alopurinol	Potente inhibidor de la xantina oxidasa.	200-400mg/m² máximo 800mg día vía oral (UROCUAD tab 100 y 300 mg)	Sus reacciones adversas incluyen rash maculopapular, dispepsia, náusea, vómito, fiebre, eosinofilia.
Acetazolamida	Inhibe la anhidrasa carbónica, aumentando así la excreción renal de agua y electrolitos.	5 mg/kg/dosis 2-3 veces /día 150-500mg/m²/d (DIAMOX tab 250 mg, - cap 500 mg)	Efectos adversos: anorexia, debilidad muscular, sabor metálico, diarrea.

Tabla 13-6. *Terapia farmacológica de la hiperuricemia en el SLT.*

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis-vía de admón	Comentarios
Guconato de calcio	Eleva el potencial de membrana y reestablece la excitabilidad cardíaca.	Adultos1-3 ampollas al 10% en bolos de 3 a 5 minutos endovenosos. Niños 60-200 mg/kg de ampollas al 10% en bolos de 3 a 5 minutos	Antagoniza los efectos de la hiperkalemia en el corazón. Debe monitorizarse el EKG cuando se administra.
Diuréticos de ASA*	Inhiben la reabsorción de sodio y cloro, aumentan la excreción de fluidos, potasio y fosfato.	AdultosFurosemida: 20-80 mg/dosis EV/VO. cada 6 a 12 horas Niños 1-2mg/kg/dosis EV/VO, cada 6-8 horas (máximo 40mg) (LASIX amp 20 mg-tabs 40 mg)	Monitorizar presión arterial, electrolitos y función renal.
Dextrosa e insulina regular	Recambia el potasio intracelular.	Adultos dextrosa al 5% a 0.5-1 g/kg y 1 Unidad de insulina regular por cada 4-5 g de dextrosa. Niños dextrosa al 25%, al 50% 0.5-1 g/kg y 1 Unidad de insulina regular por cada 4-5 g de dextrosa	Sus efectos son temporales, aproximadamente entre 2-6 horas.
Bicarbonato de sodio	Incrementa el pH sérico e intercambia temporalmente potasio extracelular.	Adultos50 mEq /EV en bolo, o 50-150 mEq en 1000 cc de DAD5% en infusión continua. Niños1mEq/kg IV dosis	Indicado en pacientes con acidosis; sus efectos usualmente perduran por 2 a 6 horas.
Albuterol	Disminuye el nivel del potasio.	Nebulizado 10 a 20 mg	Pico de acción 90 a 120 minutos.
* Uso en niños: pte con: 1. Control LA-LE no efectivo, 2. Diuresis <1cc/kg/h, 3. Diuresis <12 ml/h, 4. Diuresis < 12% de lo administrado.			

Tabla13- 7. *Terapia farmacológica de la hiperkalemia en el SLT.*

Material protegido por derechos de autor

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis- vía de admón	Comentarios
Hidróxido de aluminio	Retarda la absorción de los fosfatos.	**Adultos** 500-1800 mg/día divididos en 3-6 dosis **Niños** 50-150 mg/ kg/ día divididos en 4-6 dosis (PEPSAMAR tab 234 mg, Fco 120-360 ml, 100 cc contienen 6.15 g HA.)	Efectos adversos incluyen constipación, impactación fecal, cólico abdominal. Se recomienda tomarlo junto con las comidas.
Suplementos de calcio	Reemplazo exógeno de calcio.	Adultos 500-2.000 mg de calcio elemental V.O. en dosis fraccionadas, 2-3 g gluconato de calcio EV en 1 a 2 horas niños 200-2000 mg de Calcio elemental V.O. en dosis fraccionadas. 100 mg/kg/dosis de gluconato de calcio IV en 1 a 2 horas	Reservado para pacientes muy sintomáticos. El calcio elemental está contenido asi: Gluconato 40%, Acetato 25%, Clorhidrato 27%.

*Tabla 13-8. **Terapia farmacológica de la hiperfosfatemia-hipocalcemia en el SLT.***

Finalmente se **consideran indicaciones para** iniciar hemodiálisis **y de valoración urgente por** nefrología las alteraciones **registradas en la tabla** 13-9.

CONCLUSIÓN

El síndrome de lisis **tumoral es una enfermedad** grave, caracterizada **por la destrucción celular** masiva y liberación **de los componentes intracelulares** que conlleva a hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia. **Estas complicaciones** pueden producir falla renal, **arritmias cardíacas,** convulsiones, tetania **y muerte súbita, por lo tanto el síndrome de lisis tumoral es una emergencia oncológica**, y el **éxito en el manejo del SLT** depende del reconocimiento **temprano de las características clínicas** y de **laboratorio de los pacientes de riesgo para iniciar lo más pronto posible** medidas profilácticas como la hidratación y la administración de alopurinol.

Potasio sérico > 6.0 mEq/l
Ácido úrico > 10 mg/dl
Creatinina > 10 mg/dl
Fosfato sérico> 10 mg/dl
Hipocalcemia sintomática

*Tabla 13-9. Indicaciones **de hemodiálisis.***

Ciertamente, el reconocimiento temprano del SLT y el manejo específico de las alteraciones metabólicas incluyendo la hemodilálisis, permiten disminuir las complicaciones graves y la mortalidad por el SLT.

LECTURAS RECOMENDADAS

Benz J, Shattil S, et al. HEMATOLOGY. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone. 2000, 1346

Bishop MR, Coccia PF. Tumor Lysis Syndrome. In: Abeloff MD, Armitage JO, Litchter AS, Niederhuber JE, (eds) Clinical Oncology Second edition Churchill Livingstone New York. 2000; 750-754

Heingold S, Lange B. Oncologic Emergencies. In Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fourth Edition. Philadelphia Lippincott- Raven Publishers. 2002: 1195-1197.

Kapoor M, Chan G. Fluid and electrolyte abnormalities. Critical Care Clinics. 2001;17: 503

Kara K, Beverly Lange. Urgencias en Oncología. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. 1997; 4: 838-842.

Material protegido por derechos de autor

López AM.Tumor Lysis Syndrome In: Noble J, Greene H, Levinson W, Modest G, Mulrow C, Scherger J. Textbook of Primary Care Medicine.3rd ed. 2001: 1087-1088

Ramírez G, Patiño JF, Castro CJ, y cols. Síndrome de Lisis tumoral En: Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Neoplásicas. Instituto Nacional de Cancerología 2001: 541-548.

Rasim G, Dutcher. Oncology Emergencies. In : Faucy A, Braunwald, Martín J. Harrison. Principios de Medicina Interna.

Sandlund J. Malignant Lymphomas in childhood. In Hoffman R, Edit. McGraw Hill-Interamericana. 1998; 14: 721-722

Lanzkowsky P. Supportive care and management of oncologic emergencies. In Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Tercera Ediciòn. Academic Press. 2000: 670-671.

Weitztein G. Tumor Lysis Syndrome: A treatment Guide. The Annual Clinical Reference: Oncology Special Edition. 2001; 4:123-6.

Weitztein G. Tumor Lysis Syndrome: A treatment Guide. The Annual Clinical Reference: Oncology Special Edition. 2002; 5: 31-34

Material protegido por derechos de autor

Síndromes mieloproliferativos

14

Dr. Juan Manuel Herrera ***Parga***

Los síndromes mieloproliferativos son enfermedades caracterizadas por **la proliferación clonal de** elementos formes de la sangre y los más conocidos son: policitemia vera, **metaplasia mieloiode agnogénica,** trombocitosis **primaria, leucemia mieloide** crónica y algunos autores **incluyen la leucemia** mielomonocítica crónica.

POLICITEMIA **VERA (PV)**

La policitemia vera **(PV) es un raro desorden** hematológico caracterizado por la producción excesiva y anormal de elementos **eritroides, mieloides y** megacariocíticos en **la médula ósea. Es un desor**den clonal, crónico, insidioso, **proliferativo y progre**sivo caracterizado por **un aumento de la línea** eritroide y frecuentemente de la mieloide y la megacariocítica, acompañada de esplenomegalia.

La mayor parte de los pacientes con PV **gozan** de larga vida, aunque **desarrollan otros síndromes** como mielofibrosis o leucemia aguda. Muy frecuentemente los pacientes **son asintomáticos encon**trándose sólo esplenomegalia aislada o acompañada de eritrocitosis y/o trombocitosis, **llegando a ser** sintomáticos por la excesiva producción **de glóbu**los rojos y/o plaquetas, **posteriormente con el paso** de los años esta fase **llega a ser inactiva y poste**riormente progresa a un **cuadro indistinguible de la** metaplasia mieloide agnogénica **y por último un** gran porcentaje de pacientes terminan desarrollando una leucemia mieloide aguda.

Etiología

La principal causa **de morbimortalidad en estos** pacientes es la trombosis vascular, pues éstos cursan con hiperviscosidad. El riesgo de trombosis es mayor en pacientes de edad avanzada. La causa de esta tendencia a la trombosis es desconocida, pero parece ser multifactorial debida no sólo al enlentecimiento del flujo sanguíneo por la hiperviscosidad, sino también al aumento del número de plaquetas y a un cambio en la reología de la plaqueta, que la hacen mucho más adherente, por lo que algunos pacientes podrían beneficiarse con la toma de dosis bajas de aspirina.

Paradójicamente, los pacientes con policitemia pueden también tener tendencia al sangrado, secundario a alteraciones del número y de la función plaquetaria. Han sido identificados numerosos desórdenes cualitativos de las plaquetas como reactividad aumentada, alteraciones de membrana o sobrevida plaquetaria disminuida. Aun en pacientes con recuentos plaquetarios superiores a 1´000.000, se puede desarrollar un síndrome de vonWillebrand adquirido que puede causar sangrado severo.

Por último, entre el 50 a 60% de los pacientes cursan además con leucocitosis, lo que deteriora aun más la microcirculación en los pacientes con PV.

En la fase final de la enfermedad, la aparición de la fase de metaplasia mieloide pospolicitémica (MMPP) se caracteriza por la presencia de citopenias, mielofibrosis y hematopoyesis extramedular seguida en algunos pacientes por el desarrollo de leucemia mieloide aguda.

Cuadro clínico

En la actualidad, con la utilización diseminada de exámenes de laboratorio, es frecuente que los

Material protegido por derechos de autor

pacientes sean detectados antes de que sean sintomáticos. Los pacientes sintomáticos pueden referir una gran serie de quejas inespecíficas como cefalea, visión borrosa, tinitus, debilidad, prurito, sudoración excesiva, parestesias o pérdida de peso. En ocasiones hay artropatía secundaria a la hiperuricemia. Los principales hallazgos al examen físico son fascies rubicunda, cianosis, inyección conjuntival, hepato-esplenomegalia e hipertensión.

Una forma frecuente de presentación es un fenómeno trombótico, que puede presentarse en ocasiones en sitios inusuales, siendo la trombosis de venas supreahepáticas, síndrome de Budd Chiari, una complicación seria de esta enfermedad. Estos pacientes cursan con dolor abdominal, ascitis, ictericia, hepato-esplenomegalia, edema de miembros inferiores y circulación colateral en la pared abdominal por la presencia de hipertensión portal. El 10% de los pacientes que desarrollan síndrome de Budd Chiari tienen PV, por lo que este diagnóstico debe ser rápidamente descartado en estos pacientes. En ocasiones los pacientes con PV pueden presentarse con trombosis de la porta o de venas hepáticas, con nivel de hemoglobina y hematocrito normales, pero generalmente tienen esplenomegalia y/o leucocitosis y/o trombocitosis.

Frecuentemente estos pacientes tienen complicaciones neurológicas como accidentes isquémicos, infarto cerebral, hemorragia, estados confusionales o corea, sumado al hecho de que son frecuentes las quejas de embotamiento, tinitus, mareo, parestesias y trastornos visuales causados por la hiperviscosidad sanguínea.

En ocasiones el primer motivo de consulta es la eritromelalgia, caracterizada por cianosis digital con sensación de quemadura que mejora con el frío, o la presencia de necrosis de pulpejos con pulsos palpables.

Entre el 30 al 40% de los pacientes con PV presentan fenómenos hemorrágicos durante su evolución, que puede variar desde un sangrado ligero como epistaxis o sangrado gingival o uno mucho más severo. La hemorragia es la causa de muerte en el 2 a 10% de los pacientes. Estos pacientes frecuentemente tiene úlcera péptica o várices esofágicas por la hipertensión portal, siendo el sangrado por tracto gastrointestinal el más frecuente.

Más de la mitad de los pacientes presentan prurito, cuya causa es desconocida y que parece no estar relacionada con los niveles de hemoglobina y de hematocrito. El 20% de los pacientes persisten con prurito aunque se hayan normalizado los niveles de hemoglobina. Además no responde a antihistamínicos. Los pacientes con PV son casi invariablemente ferropénicos y en ocasiones la administración de hierro por vía oral puede hacer disminuir o desaparecer el prurito, pero desafortunadamente, esta medida también ocasiona elevación de los niveles de hemoglobina. Estos pacientes generalmente no presentan disfagia o los cambios esofágicos de los pacientes con ferropenia crónica, pero un hallazgo común, especialmente en mujeres, es la picofagia, que es la compulsión de comer hielo.

La metaplasia mieloide pospolicitémica (MMPP) ocurre entre el 5 al 50% de los pacientes, generalmente a los 10 años del diagnóstico. Estos pacientes presentan aumento de la esplenomegalia, signos de hemólisis intravascular (dacriocitos) en el extendido de sangre periférica, fibrosis medular extensa y normalización o disminución de la masa eritroide. Esto se acompaña con una anemización progresiva, deterioro de las condiciones del paciente, dolor abdominal por la esplenomegalia y en ocasiones por infarto esplénico, sangrado por trombocitopenia e hiperuricemia severa. Entre el 20 al 50% de los pacientes desarrollan posteriormente una leucemia mieloide aguda, que generalmente es de aparición abrupta y generalmente refractaria al tratamiento. Aquellos pacientes que han recibido terapia con fósforo radiactivo, tienen mayor tendencia a desarrollar leucemia.

Diagnóstico

Un hematocrito mayor de 50 en hombres y de 45 en mujeres es anormal y requiere la determinación de la masa eritocitria. En hombres con hematocrito mayor de 60 o mujeres con más de 55, es evidente al eritrocitosis y no es necesaria la medición de la masa eritroide. Más de la mitad de los pacientes tienen leucocitosis y trombocitosis, en ocasiones en presencia de eosinófilos, basófilos y otras formas mieloides inmaduras. Se pueden observar además plaquetas del tamaño de un glóbulo rojo (plaquetas gigantes). Cuando los pacientes progresan a MMPP se observan cambios leucoeritroblásticos y dacriocitos. La biopsia de médula ósea puede tener una celularidad normal y el aumento de reticulina es frecuente y no necesariamente indica el inminente desarrollo de MMPP. Los niveles séricos de eritropoyetina se encuentran disminuidos y no aumentan así se normalicen los niveles de hemoglobina y hematocrito.

Material protegido por derechos de autor

Las alteraciones cromosómicas en los pacientes con PV no son infrecuentes, encontrándose en ocasiones alteraciones simultáneas en los cromosomas 1, 5, 7, 9, 12, 13 y 20 y algunos autores consideran que los pacientes que tienen una alteración cromosómica al diagnóstico, tienen un curso más agresivo que aquellos que tienen cariotipo normal.

En general el diagnóstico de PV no es difícil, pues los pacientes se presentan con eritrocitosis, leucocitosis, trombocitsosis y esplenomegalia. La biopsia de médula ósea puede ser hipercelular y frecuentemente no se requiere la medición de la masa globular. Es necesario descartar otras causas de policitemia, especialmente tomando gases arteriales y también diferenciarla de otros síndromes mieloproliferativos como la metaplasia mieloide agnogénica con mielofibrosis, la leucemia mieloide crónica y la trombocitemia esencial, pues esta diferenciación tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Con la leucemia mieloide crónica, la presencia del cromosoma Philadelphia o el gen de fusión *bcr/abl* típicas de la leucemia, hacen fácil su diferenciación, además la fosfatasa alcalina leucocitaria está disminuida o ausente en la Leucemia Crónica y se encuentra presente en la PV. La metaplasia mieloide agnogénica puede ser indiferenciable de la fase terminal de la PV cuando ya ha llegado al síndrome MMPP, por lo que en ocasiones el antecedente de la PV es lo que hace el diagnóstico. La diferencia de PV de la trombocitemia esencial puede ser hecha con la medición de la masa globular, pero pacientes en fase inicial de PV pueden cursar con masas globulares normales, lo que imposibilita su diferenciación.

Es indispensable además descartar otras causas de policitemia como el EPOC, hepatomas, la miomatosis uterina, algunos tumores renales y el hemangioblastoma de fosa posterior.

Tratamiento

El curso clínico de la PV es marcado por el riesgo significativo de trombosis y una incidencia variable de transformación a MMPP o a leucemia mieloide aguda. La flebotomía y la quimioterapia han disminuido significativamente los episodios de trombosis y prolongado la sobrevida. Sin embargo existe el temor de que ciertas drogas pueden acelerar el paso a leucemia. En el momento no hay ninguna terapia efectiva para la PV, excepto casos anecdóticos de transplante de médula ósea. Por lo tanto el objetivo del tratamiento es doble: por una parte prevenir los episodios trombóticos y por otra, evitar la progresión a MMPP o leucemia.

Flebotomía: la flebotomía es una parte vital de tratamiento de los pacientes con PV. La realización de extracciones de glóbulos rojos para mantener un hematocrito alrededor del 45% disminuye la incidencia de trombosis en estos pacientes. Desafortunadamente, esta medida no parece ser suficiente y generalmente es necesaria la combinación con algún agente quimioterapéutico.

Hidroxiurea (HU): la HU es un antimetabolito que es útil para el manejo de estos pacientes, y aunque su potencial leuquemogénico no ha sido totalmente descartado, muy frecuentemente se usa solo o asociado a flebotomía.

Fósforo radiactivo: su aumento en la incidencia de leucemia en los pacientes ya ha sido demostrado. En todo caso, podría ser útil en pacientes de edad.

Otros medicamentos que han mostrado utilidad en el tratamiento de la PV son el interferón, el busulfán y el anagrelide, aunque su uso en esta indicación es menos extendido.

METAPLASIA MIELOIDE AGNOGÉNICA (MMA)

La MMA es un desorden crónico, maligno, caracterizado por esplenomegalia, reacción leucoeritroblástica, dacriocitos en sangre periférica, grados variables de fibrosis medular y hematopoyesis extramedular. Este desorden fue descrito inicialmente por Heuk en 1879 y desde entonces ha recibido diferentes nombres, como mielofibrosis, mieloesclerosis, metaplasia mieloide idiopática, etc. La fibrosis no es exclusiva de la MMA, sino que puede acompañar numerosos otros cuadros clínicos malignos y no malignos. Este síndrome lleva en forma lenta y progresiva a una falla medular.

Etiología

Este es un desorden clonal raro, que aparece entre la 6ª ó 7ª década de la vida y aunque su causa es desconocida, se ha visto un aumento de la incidencia en las personas expuestas a radiaciones, como los sobrevivientes de la bombas atómicas de Hiroshima. Además, también se ha asociado a

Material protegido por derechos de autor

la exposición crónica de varios solventes industriales que incluyen el benceno y el tolueno.

Por medio de la exposición de animales de laboratorios a la saponina se ha podido desarrollar un modelo experimental de la MMA, encontrándose que la saponina se deposita en el endotelio de los vasos sanguíneos medulares, volviéndolos incompetentes, sucediendo posteriormente una serie de eventos hemorrágicos llevando a la liberación de precursores eritroides en la sangre periférica, hipoplasia medular, fibrosis y regeneración. Todos estos cambios son acompañados por la proliferación de progenitores hematopoyéticos en la sangre y en el bazo, con una disminución de éstos en la médula, que son remplazados por un aumento del colágeno intramedular.

Cuadro clínico

Un 20% de los pacientes son asintomáticos y pueden consultar por un cuadro hemático anormal o por el hallazgo de una hepato y/o esplenomegalia en un examen de rutina. En los sintomáticos, la queja más frecuente es la debilidad dada por la anemia, asociada a disnea, fatigabilidad y palpitaciones. La esplenomegalia causa llenura fácil, malestar abdominal y en caso de presentar un infarto esplénico, puede haber dolor severo, que simula un abdomen agudo. Posteriormente pueden aparecer sangrados que pueden ser de diversa intensidad, desde triviales con la aparición de petequias y equimosis hasta severos e incontrolables y pueden ser debidos a trombocitopenia, a una disfunción plaquetaria o a coagulación intravascular diseminada, que puede acompañar el cuadro. Todo esto se acompaña generalmente con síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, sudoración, palidez y edemas periféricos.

Además de la esplenomegalia, pueden existir zonas de eritropoyesis extramedular en el pulmón, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, genitourinario y aún en la piel. Estos pacientes pueden entonces presentar cuadros de tos con expectoración con grandes tumores pulmonares o cuadros de cefalea o parálisis nerviosas por tumores cerebrales o espinales. Con alguna frecuencia se observa hipertensión portal con ascitis, acompañándose o no, de implantes de eritropoyesis intraperitoneales.

Diagnóstico

Un paciente que se presente con citopenia en sangre periférica, esquizocitos con fragmentos de glóbulos rojos en forma de lágrima, poiquilocitosis, reacción leucoeritroblástica y fibrosis medular, muy probablemente tiene una MMA. Puede haber fibrosis secundaria en pacientes con linfoma de Hodgkin o no Hodgkin o con otros cánceres metastásicos, pero el adecuado tratamiento de quimioterapia en tumores quimiosensibles como los linfomas o el carcinoma de seno, puede reversarla. La presencia de células tumorales en la biopsia de médula ósea (MO), hace el diagnóstico de la neoplasia.

Algunos procesos infecciosos como la tuberculosis o la histoplasmosis pueden causar también fibrosis, en este caso la biopsia medular puede mostrar la presencia de granulomas con o sin caseificación.

La leucemia de células peludas puede ser confundida con la MMA. En este caso la biopsia de MO puede mostrar abundante fibrosis, pero la presencia de las células características en sangre periférica, que son fosfatasa ácida tartrato resistentes y la inmunofenotipificación pueden aclarar el diagnóstico.

Por último la mielofibrosis puede aparecer en otros síndromes mieloproliferativos, especialmente en pacientes con PV y Leucemia Mieloide Crónica (LMC), pudiendo en esta última ser el inicio de una fase acelerada. En la PV puede aparecer 10 a 15 años después del diagnóstico y en este caso, el antecedente de la poliglobulia hace el diagnóstico.

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar. Los pacientes asintomáticos pueden ser dejados en observación, tratándose entonces paliativamente sólo los sintomáticos. Algunos recomiendan la utilización de bajas dosis de quimioterapia oral con busulfán, clorambucil o hidroxiurea, para reducir el tamaño del bazo y algunos piensan, que también la fibrosis de la MO. También se ha utilizado el interferón con relativo éxito.

La reducción del bazo obtenida con la quimioterapia suele ser de corta duración, por lo que generalmente en casos de marcada esplenomegalia, puede utilizarse la radioterapia. Como la reducción del tamaño del bazo suele ser transitoria, puede recomendarse esplenectomía en casos de esplenomegalia dolorosa, hiperesplenismo con anemia y/o trombocitopenia refractaria y en hipertensión portal. Los pacientes pueden desarrollar anemia o trombocitopenia que requiere transfusiones y en ocasiones puede asociarse a ane-

Material protegido por derechos de autor

mia hemolítica autoinmune que mejora con la administración de esteroides.

El transplante de médula ósea alogénico es el único método curativo para los pacientes con MMA y debe ser utilizado en los pacientes menores de 40 años que tengan un donante intrafamiliar HLA compatible. Existen algunos informes que reportan mejoría de la mielofibrosis después de transplante autólogo.

TROMBOCITEMIA PRIMARIA (TP)

La TP es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por un aumento del número de plaquetas y proliferación del número de megacariocitos. Además de esto, los pacientes tienen esplenomegalia y episodios de sangrado o trombosis o una combinación de ambos. Una tercera parte de los pacientes pueden presentar la trombocitemia como un hallazgo de laboratorio y de resto ser completamente asintomáticos.

Etiología

Esta es una enfermedad de la 5ª ó 6ª década de la vida de la cual se ha descrito una forma heredofamiliar. Generalmente el curso de la enfermedad no conlleva una disminución de la expectativa de vida del paciente.

Las manifestaciones clínicas son diversas, pasando de pacientes completamente asintomáticos a trastornos trombóticos o hemorrágicos. Las trombosis son más frecuentes en pacientes de edad, que ya tengan antecedentes trombóticos, mientras los sangrados suelen presentarse en pacientes que tienen recuentos plaquetarios mayores de un millón. Tanto la tendencia a trombosis como de hemorragia, tienden a desaparecer cuando se normalizan los recuentos plaquetarios con quimioterapia. Los pacientes pueden sangrar a pesar de los recuentos plaquetarios elevados, pues estas plaquetas pueden tener una reactividad disminuida, con prolongación del tiempo de sangría. Por esta razón, algunos de estos pacientes son más sensibles al efecto antiplaquetario de la aspirina.

Cuadro clínico

La presentación puede variar desde pacientes completamente asintomáticos en los que se encuentra la trombocitemia en un examen fortuito de laboratorio y otros pueden consultar por fenómenos trombóticos y/o hemorrágicos. Las manifestaciones neurológicas son comunes, siendo la más frecuente la cefalea, parestesias, trastornos visuales y no son infrecuentes los accidentes isquémicos. Estos síntomas son causados por microtrombosis e isquemia en los capilares sanguíneos, pudiendo causar disartria, amaurosis fugaz, vértigo, zumbidos y aun convulsiones.

Son frecuentes los síntomas causados por la oclusión arteriolar de los dedos de los pies y de las manos, pudiendo causar eritromelalgia y aún gangrena. Esto es causado por la oclusión de la microvasculatura mediada por las plaquetas y generalmente se presentan cuando hay recuentos de plaquetas superiores a un millón. Es característica la presencia de eritromelalgia con marcada acrocianosis y aun isquemia de pulpejos, acompañada de pulsos normales.

Aunque lo más frecuente es la trombosis de la microvasculatura, también se pueden presentar trombos en las arterias grandes, siendo lo más frecuente en miembros inferiores, arterias coronarias o renales. Se puede presentar inicialmente o en la evolución de la enfermedad un síndrome de Budd Chiari por trombosis de venas suprahepáticas o un síndrome nefrótico por trombosis de una vena renal.

Aunque menos frecuentemente, cuando los pacientes tienen muy elevado el número de plaquetas, también pueden presentar fenómenos hemorrágicos, especialmente en algunos posoperatorios u otros pacientes pueden presentar en forma alterna fenómenos trombóticos y hemorrágicos. Generalmente las hemorragias no son severas.

Por razones desconocidas, los niveles de plaquetas tienden a disminuir parcialmente durante el embarazo, pero en todo caso es frecuente el aborto espontáneo durante el primer trimestre, causado por la trombosis de vellosidades placentarias.

El examen físico de los pacientes puede ser absolutamente normal y los síntomas de los pacientes son generalmente banales. Algunos pueden tener esplenomegalia u otros consultan por el fenómeno trombótico.

Diagnóstico

Es indispensable la presencia de trombocitosis en el cuadro hemático. En todo caso, sólo deben ser estudiados pacientes que tengan recuentos mayores de 600.000/mm^3, muchas veces este recuento puede acompañarse con leucocitosis, con basofilia y/o eosinofilia o una reacción leucoeritroblástica.

El aspirado de médula ósea puede mostrar un

Material protegido por derechos de autor

aumento marcado de la línea megacariocítica con acúmulos de megacariocitos en ocasiones con núcleos bizarros. La biopsia de MO puede mostrar un aumento de la reticulina. Está muy descrito el síndrome de von Willebrand adquirido en estos pacientes con recuentos plaquetarios mayores de 1´000.000, tiempo de sangría prolongado, dosificación de factor VIII y factor von Willebrand normal, pero ausencia de respuesta a la agregación con la ristocetina y al colágeno y disminución de los multímeros grandes del factor von Willebrand. Es bastante infrecuente la presencia de alteraciones cromosómicas en la MO.

El diagnóstico de TP es de exclusión, debiendo distinguirse inicialmente de los otros síndromes mieloproliferativos, pues en éstos se observa con alguna frecuencia trombocitosis. Las causas de recuentos plaquetarios mayores de 1´000.000 son variadas, siendo las más frecuentes los procesos infecciosos, pacientes esplenectomizados, asociadas a cáncer, trauma, procesos inflamatorios (v.g.r. artritis) y la anemia ferropénica. Esto hace imposible el diagnóstico de TP sólo con el hallazgo de trombocitosis en el cuadro hemático y además los pacientes con trombocitemia reactiva rara vez presentan trombosis o hemorragia. Es por esto que se debe ser muy cauteloso antes de hacer un diagnóstico de TP, por lo que se ha hecho una lista de criterios diagnósticos para hacer el diagnóstico, pero esta tabla no es infalible (Tabla 14-1).

1. Recuento de plaquetas mayor de 600000 en 2 ocasiones, con intervalo mínimo de 1 mes
2. Ausencia de otra causa de trombocitemia reactiva.
3. Masa globular normal.
4. Ausencia de fibrosis significativa en la biopsia de MO.
5. Ausencia de cromosoma Philadelphia (Ph) o cualquier otra anomalía cromosómica.
6. Presencia de esplenomegalia al examen físico, con ecografia o con TAC.
7. Hipercelularidad de MO con hiperplasia megacariocítica y acúmulos de megacariocitos multilobulados.
8. Ausencia de ferropenia.
9. En mujeres, demostración de hematopoyesis clonal al análisis de los genes presentes en el cromosoma X.
10. Presencia de células progenitoras hematopoyéticas anormales deterninado por la formación de colonias muy sensibles a la interleukina 3.
11. Niveles de interlecukina 6 y proteína C reactiva normales.

Tabla 14-1. *Lista de criterios diagnósticos en Trombocitemia Primaria (TP).*

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con TP es materia de controversia. Aquellos pacientes que se encuentran con recuentos plaquetarios altos y con fenómenos trombóticos y/o hemorrágicos, se benefician de la remoción de plaquetas por medio de máquinas de aféresis, al mismo tiempo que reciben tratamiento de quimioterapia, el cual va a actuar en una forma más tardía. Mientras éste actúa, se puede repetir la plaquetoféresis las veces que sea necesaria, para mantener un recuento de plaquetas en un promedio de 500.000/mm^3. Este manejo es útil en los pacientes que se presentan con emergencias como accidente isquémico cerebral, infarto al miocardio o hemorragias gastrointestinales masivas. Como la plaquetoféresis no es útil para el manejo del paciente a largo plazo, generalmente se inicia en forma simultánea la quimioterapia con hidroxiurea. Esta forma de tratamiento es útil para el manejo agudo de los pacientes, pero existe mayor controversia en cuanto al paciente que es asintomático pero presenta recuentos plaquetarios elevados. En general, en vista al riesgo de trombosis o de hemorragia, se inicia manejo en pacientes con recuentos mayores de 1´000.000 o de 600.000 en aquellos pacientes que han tenido antecedentes trombóticos.

Aunque se han usado múltiples agentes quimioterapéuticos, la hidroxiurea a dosis de 15 mg/kg es útil en reducir el número de plaquetas y además disminuye en forma significativa el riesgo de trombosis. No hay que olvidar el aumento de leucemia secundaria asociado al uso crónico de este medicamento. Aquellos pacientes que no puedan ser controlados en forma cercana, pueden ser tratados con Interferón o con anagrelide, aunque el interferón es un medicamento con marcada toxicidad dada por fiebre, dolores óseos, malestar general, hipotiroidismo, alopecia, etc.

El anagrelide es un medicamento relativamente nuevo, que a baja dosis produce disminución del número de plaquetas, al interferir la maduración del megacariocito. Se inicia a dosis de 0.5 mg 2 veces al día e ir aumentado 0.5 mg c/semana, dependiendo del recuento de plaquetas, sin exceder la dosis de 10 mg/día.

Material protegido por derechos de autor

La aspirina puede utilizarse en bajas dosis, en pacientes que tengan recuentos plaquetarios mayores de 1´000.000, disminuyendo significativamente las posibilidades de trombosis. Es útil especialmente en aquellos pacientes que tiene eritromelalgia o accidentes isquémicos y puede ser usado conjuntamente con la quimioterapia. En todo caso, antes de utilizarla, debe descartarse previamente un vonWillebrand adquirido.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La Leucemia Mieloide Crónica es el síndrome mieloproliferativo más frecuente y para su estudio, el lector debe remitirse al capítulo correspondiente.

LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA (LMMC)

Los pacientes con LMMC tienen hallazgos que los localizan dentro de los síndromes mielodisplásicos o dentro de los mieloproliferativos. Los criterios de la FAB (French, American, British) para el diagnóstico de LMMC son monocitos mayores de 1000 / mm^3 en sangre periférica, asociado a monocitosis en MO, < 5% de blastos circulantes y < 30% de blastos en MO. Algunos pacientes se presentan con cuadros infiltrativos por monocitos, en pericardio, pleura y en ocasiones hasta con ascitis. Es muy discutido si la LMMC pertenece al grupo de los síndromes mielodisplásicos o al de los mieloproliferativos, pues en algunos pacientes predominan los signos proliferativos dados por leucocitosis, monocitosis, infiltración tisular y hepato esplenomegalia.

LECTURAS RECOMENDADAS

Barbui T, Finazzi G. Treatment of polycythemia Vera. Haematologica. 1998; 83: 143-149.

Murphy S, Paterson P, Iland H, Lazlo J. Experience of the polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnotic criteria, survival and leukemia transition by treatment. Semin Hematol. 1997; 34: 29-39.

Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. n Engls med 2000; 342: 1256-1265.

Material protegido por derechos de autor

Síndromes mielodisplásicos

15

Dra. Mónica Duarte Romero

Abreviaturas empleadas en este capítulo

EPO: Eritropoyetina
FTIs: Inhibidores de la farnesyl-transferasa
G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
LMA: Leucemia mieloide aguda
LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica
LMC: Leucemia mieloide crónica
MDR: Resistencia a multidrogas
PS: Performance Status
SMD: Síndromes mielodisplásicos
TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa
VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

Generalidades

Los primeros reportes de lo que hoy se conoce como síndrome mielodisplásico (SMD), fueron efectuados en 1913 como anemias refractarias: pacientes con síndrome anémico cuyos estudios mostraban anisocitosis en el frotis de sangre periférica y paradójicamente hipercelularidad de la línea eritroide en la biopsia de médula ósea y que no respondían a los tratamientos usualmente administrados para la anemia. En el seguimiento de estos pacientes se evidencia la progresiva afectación de las tres líneas celulares con cambios displásicos y las complicaciones secundarias a las citopenias: anemia, sangrado e infecciones o progresión hacia leucemia mieloide aguda (LMA).

Los SMD comprenden un grupo heterogéneo de anomalías clonales de las células hematopoyéticas, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, disfunción celular de las tres líneas celulares y un riesgo aumentado de LMA. Según el tipo de anomalía clonal, puede permanecer clínica y biológicamente estable por períodos de tiempo variables o evolucionar hacia una transformación blástica o LMA. Pueden presentarse de novo o secundarias a tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia, administrados para otras enfermedades.

Como patología variable en su presentación biológica, se le han conocido diversos nombres en la literatura médica: anemia preleucémica, anemia refractaria normoblástica, preleucemia, panmielosis, leucemia aguda incipiente, síndrome de DiGuglielmo. Los primeros intentos por definir la enfermedad fueron efectuados por Saarni y Linman en 1973 mediante una revisión de 143 casos de "preleucemia", de lo que concluyeron que se trata de un trastorno primario de la médula ósea diferente de la leucemia, caracterizado por citopenias progresivas, hipercelularidad medular, alteración de la maduración de los precursores y finalmente transformación hacia una LMA.

En 1974 se reunieron 7 hematólogos (Benett, Catovsky, Daniel, Flandrin, Galton, Gralnick, Sultan) que conformaron el grupo para la clasificación de las enfermedades hematológicas, llamado "French-American-British (FAB) Cooperative Group", con el fin de clasificar las leucemias agudas, para que mediante un conocimiento biológico y definición de criterios diagnósticos, se lograran unificar los grupos de pacientes y que sus tratamientos fueran comparables. Así se lleva a cabo el primer acercamiento a este grupo de enfermedades, clasificándolas en dos grandes grupos: anemia refractaria (AR) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Ante la diversa evolución de los casos incluídos en estas dos grandes categorías, se lleva a cabo una revisión de los casos clínicos por el grupo FAB en 1982, y se determina una clasificación mucho más detallada de los diferentes SMD con base en

Material protegido por derechos de autor

la evolución de la enfermedad y elementos pronósticos. Pero ante la diversidad de la evolución clínica de los pacientes agrupados según la clasificación FAB, se hace necesaria una nueva revisión, que se lleva a cabo en el año 2000, promovida por la World Health Organization (WHO). Se reclasifican los pacientes con determinantes pronósticos adicionales que serán evaluados bajo diferentes estudios clínicos, con el objetivo primordial de definir su verdadero valor predictivo pronóstico y por ende, el tipo de tratamiento apropiado para cada paciente.

Epidemiología

La verdadera incidencia de los SMD no se conoce, ya que por la dificultad diagnóstica, tanto biológica (diferentes criterios de clasificación a través de las épocas) como clínica (cuadro clínico inespecífico o pacientes asintomáticos por períodos de tiempo variables), estas enfermedades sólo han sido reconocidas recientemente y aún no se encuentran clasificadas por la "International Classification of Diseases" (ICD). Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes son mayores de 60 años (80%) y después de los 70 años la prevalencia es aproximadamente de 22- 45 por 10^5 de la población. Además, es la enfermedad hematológica más frecuente en los pacientes mayores de 60 años; más frecuente que la leucemia linfoide crónica o el mieloma múltiple.

Diagnóstico

El diagnóstico biológico de los SMD se plantea en pacientes que presentan anemia generalmente macrocítica pero puede ser normocítica normocrómica, sin evidencia de deficiencias de vitamina B12 ni ácido fólico, arregenerativa (baja respuesta medular con reticulocitos bajos). Es importante verificar los niveles de vitamina B12 y ácido fólico, cuya deficiencia constituye con frecuencia la causa de anemias macrocíticas de tipo megaloblástico en pacientes mayores. Puede asociarse con alteraciones de la línea mieloide y megacariocítica: neutropenia en cerca del 60% de los pacientes y trombocitopenia en también cerca del 60% de los casos, de grados variables.

En el frotis de sangre periférica se puede observar: anisocitosis, poiquilocitosis, formas nucleadas y acantocitos, leucocitos hipogranulados, polimorfonucleares hiposegmentados con condensación anormal de la cromatina: anomalía de tipo Pelger-Huet, plaquetas gigantes e hipogranuladas.

El mielograma y la biopsia de médula ósea muestran cambios morfológicos de tipo displásico que puede comprometer las diferentes líneas celulares:

- La diseritropoyesis incluye sideroblastos en anillo, fragmentos nucleares, formas anormales nucleares, cromatina anormalmente densa o fina, cromatina con citoplasma discordante, anomalías citoplasmáticas (basofilia intensa, cuerpos de Howell-Jolly). Los precursores eritroides muestran cambios de tipo megaloblástico.
- La dismielopoyesis incluye línea mieloide hipogranulada, asincronía nucleocitoplasmática.
- La dismegacariopoyesis incluye micromegacariocitos, megacariocitos mononucleares, características nucleares dismórficas, pequeños y múltiples núcleos separados por bandas de material nuclear. En el síndrome 5q- se observan con frecuencia megacariocitos pequeños con un solo núcleo redondo excéntrico.

La mielofibrosis se puede ver en todas las formas de SMD, pero es más frecuente en los SMD secundarios y se puede detectar con diferentes grados de intensidad: leve a moderada hasta en 50% de los casos de SMD y marcada mielofibrosis en menos del 15% de los pacientes. La mielofibrosis consiste en el aumento del número y grosor de las fibras de reticulina que se evidencia con coloraciones de plata de la biopsia de médula ósea.

El inmunofenotipo de las células blásticas se caracteriza por un alto porcentaje de células mieloides con inicio de diferenciación: CD34, CD33, CD13, CD38 y HLA-DR.

Los SMD primarios presentan alteraciones citogenéticas al diagnóstico entre 40 al 70% de los casos, y los SMD secundarios a tratamientos, en por lo menos 95% de los casos. Se pueden observar alteraciones citogenéticas aisladas o complejas tanto estructurales como de número en el momento del diagnóstico del SMD y éstas pueden modificarse con el curso de la enfermedad. La frecuencia y complejidad de las alteraciones citogenéticas aumenta con la severidad de la enfermedad y el riesgo de transformación a LMA.

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son las deleciones cromosomales. Los cromosomas afectados generalmente son: 5, 7, 8, 11, 12 y 20. Sin embargo, las más frecuentes son: del (5q), -7, +8. En los SMD secundarios, las alteraciones citogenéticas suelen ser más complejas y en su orden de frecuencia tenemos: monosomía 7, 5q-, trisomía 8, monosomía 5 y 20q-.

Material protegido por derechos de autor

Las diferentes áreas del genoma comprometidas en las alteraciones cromosomales, parecen cumplir un papel importante en la patogénesis de las enfermedades y en el caso particular del 5q-, varias de las áreas genéticas comprometidas, codifican para factores de crecimiento hematopoyético, como por ejemplo la interleukina 3 y el factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) corresponden a la localización 5q23-31.

Se ha descrito aumento de la apoptosis (muerte celular programada), por compromiso de los precursores hematopoyéticos: CD34+, las células más diferenciadas y las células estromales de los SMD, lo que parece contribuir a la hematopoyesis ineficaz. En estos pacientes, también se ha reportado aumento de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) citoquina inhibidora, lo que participa en el aumento de la apoptosis.

Desde el punto de vista molecular, se describen onco-genes involucrados en la hematopoyesis y en la apoptosis: mutaciones del *fms*: el *fms* es el gen que codifica para el receptor del CSF-1 (M-CSF: factor de crecimiento monocítico), que se observa con frecuencia en las LMMC y se ha descrito entre 12 y 18% de pacientes con SMD. Las mutaciones del *ras*: genes involucrados en la transducción de señal para la mitogenicidad y la diferenciación celular, cuyas proteínas anormales pueden transformar las células en células malignas; se han detectado entre 3 y 33% de los pacientes con SMD; las mutaciones del p53: gen supresor tumoral, no es muy frecuente en SMD.

Clasificación FAB

La clasificación morfológica FAB de los SMD reportada en 1982, tiene en cuenta 5 entidades, reconocidas por las siguientes características:

Anemia refractaria (AR): < 5% de blastos en la médula ósea y ≤1% de blastos en la sangre periférica.

Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB): > 5 – 20% de blastos en la médula ósea y < 5% de blastos en la sangre periférica.

Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación aguda (AREB-T): ≥5% de blastos en la sangre periférica, ≥ 20 - 30% de blastos en la médula ósea o la presencia de cuerpos de Auer en sangre periférica o en precursores mieloides medulares.

Anemia refractaria con sideroblastos (ARS): < 1% de blastos en la sangre periférica, < 5% de blastos en la médula ósea y > 15% de sideroblastos en anillo en la médula ósea.

Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC): ≤ 20% de blastos en la médula ósea, < 5% de blastos en la sangre periférica, monocitos > 1000/mm³.

A pesar de los intentos para unificar los diferentes tipos de SMD en la clasificación FAB, existe un pequeño grupo de SMD que no cumplen con los criterios mencionados para su precisa clasificación, como son: los SMD hipoplásicos, los SMD de la niñez, los SMD relacionados con tratamientos y que evolucionan en forma variable.

Después de la clasificación FAB, se han analizado los factores pronósticos y los estudios han mostrado que la sobrevida se correlaciona significativamente con: el tipo de subgrupo FAB, edad (mayor de 60 años) en el momento del diagnóstico, concentración de blastos en la médula ósea (< o ≥ 5%), número y grado de citopenias (en particular, trombocitopenias <100.000/µl), alteraciones citogenéticas y género.

Globalmente se observó que la sobrevida es mejor en pacientes con diagnóstico de AR o ARS que con AREB o AREB-T, pero hay mayor posibilidad de evolución hacia una LMA con AR que con ARS.

Variantes

- **Síndrome 5q-:** el síndrome 5q- es una de las variedades de SMD en la que encontramos características biológicas comunes: anemia macrocítica, recuento plaquetario normal o elevado, micromegacariocitos no lobulados, línea eritroide hipoplásica. En caso de presentar el 5q- como única alteración citogenética, la evolución es benigna con baja frecuencia de transformación a LMA, pero si se detectan anomalías citogenéticas asociadas o complejas, se trata de mal pronóstico.
- **SMD secundario:** es el SMD que se detecta después de tratamientos o relacionado también con la exposición a químicos. La incidencia de SMD viene aumentando progresivamente y este se debe a que en la actualidad se administran tratamientos antitumorales mucho más eficaces con mayor sobrevida y por lo tanto mayores posibilidades de desarrollar las complicaciones

Material protegido por derechos de autor

secundarias a esquemas de tratamientos intensivos con combinaciones de **quimioterapias intensivas** y radioterapia. Por parte de los agentes químicos que con **mayor frecuencia se asocian** con leucemogénesis y por ende **SMD, tenemos** los solventes orgánicos **y entre ellos el benzeno.** Las alteraciones citogenéticas se encuentran en prácticamente todos **los pacientes con SMD** secundario. Las más frecuentes **secundarias a** tratamiento afectan los **cromosomas 5 y 7, y los** tratamientos que actúan sobre la topoisomerasa II afectan el locus del **cromosoma 11q23. En** cuanto al benzeno, se asocia con frecuencia con la trisomía 9.

Clasificación WHO

Teniendo en cuenta las limitaciones de la clasificación FAB, se describió una nueva clasificación más completa, auspiciada **por la World Health** Organization (WHO), cuya revisión con respecto **a** la clasificación FAB, **concluye: se** elimina la **categoría** AREB-T, se redefine **leucemia mieloide aguda** (LMA) con la **presencia de más de 20% de** blastos en la médula ósea, la presencia de displasias en otras líneas celulares en pacientes clasificados como AR o ARS tiene un impacto significativo en el pronóstico, la LMMC se considera SMD si el recuento de leucocitos es inferior a 13.000/µl, en caso de un mayor recuento, será considerado como síndrome mieloproliferativo (Tabla 15-1).

Clínica

El diagnóstico de los SMD se plantea en pacientes que presentan un cuadro clínico correspondiente a un síndrome anémico entre 60 a 80% de los pacientes. En cerca del 60%, la anemia se asocia con neutropenia y neutrófilos disfuncionales, con mayor incidencia de infecciones. En cuanto a la trombocitopenia, se observa generalmente en SMD avanzados y hasta en 60% de los casos con alteraciones funcionales plaquetarias que favorecen episodios hemorrágicos. El cuadro clínico de los SMD no es específico y depende del grado de compromiso hematológico.

La historia natural de los SMD es variable, pero en términos generales, los pacientes fallecen por complicaciones secundarias a las citopenias en 50% de los casos y por transformación a LMA en 20 a 30% de los casos. Los pacientes con AREB o AREB-T tienen mal pronóstico con una sobrevida

Categoría	Sangre periférica	Médula ósea
1 a. AR sin displasia	Blastos < 1%; Monocitos < 1000/mm³	Blastos < 5%, Sideroblastos en anillo < 15%
1 b. AR con displasia	Blastos < 1%; Monocitos < 1000/mm³, granulocitos displásicos y/o plaquetas gigantes	Blastos < 5%, Sideroblastos en anillo < 15%, Granulocitos displásicos y/o megacariocitos displásicos
2 a. ARS sin displasia	Blastos < 1%;Monocitos < 1000/mm³	Blastos < 5%, Sideroblastos en anillo > 15%
2 b. ARS con displasia	Blastos < 1%; Monocitos < 1000/mm³, granulocitos displásicos y/o plaquetas gigantes	Blastos < 5%, Sideroblastos en anillo > 15%,Granulocitos displásicos y/o megacariocitos displásicos
3 a. AREB-I	Blastos 1 - 5%; Monocitos < 1000/mm³	Blastos 5 - 10%
3 b. AREB-II	Blastos 6 - 20%; Monocitos < 1000/mm³	Blastos 11- 20%
4. LMMC	Blastos < 1 - 20%; Monocitos > 1000/mm³	Blastos 0 - 20%

Tabla 15-1.

Material protegido por derechos de autor

media entre 5 a 12 meses, mientras que los pacientes con AR o ARS la sobrevida media se encuentra entre 3 a 6 años.

La proporción de pacientes que evolucionan hacia una LMA es aproximadamente del 40 al 50% en los grupos de alto riesgo (AREB y AREB-T), comparada con 5 a 15% entre los pacientes de bajo riesgo (AR y ARS). La LMA se presenta al año del diagnóstico en 25% de los pacientes con AREB y en 55% de los pacientes con AREB-T.

Clasificación pronóstica

Con el fin de proporcionar mejores y más adecuadas alternativas terapéuticas, se han definido clasificaciones pronósticas, concretando inicialmente 3 categorías de riesgo: alto, intermedio y bajo riesgo, con una mediana de sobrevida de 4 a 8 meses, 14 a 18 meses y 34 a 62 meses respectivamente.

Las clasificaciones se han basado en la localización anormal de precursores inmaduros en la médula ósea (ALIP), fibrosis medular, anomalías citogenéticas, deshidrogenasa láctica (LDH) elevada y la edad. La clasificación pronóstica más recientemente descrita es la "International Prognostic Scoring System" (IPSS) que fue el resultado de análisis multivariados de los sistemas pronósticos previamente descritos. Este sistema de calificación pronóstica distingue 4 grupos de riesgo: bajo riesgo, intermedio-1, intermedio-2 y alto, con una mediana de riesgo de 5.7años, 3.5 años, 1.2 años y 0.4 años respectivamente (Tabla 15-2).

Las citopenias se definen como: plaquetas < 100.000/µl, hemoglobina < 10 g/dl, neutrófilos < 1500/µl.

La categoría citogenética se define como: Buena: cariotipo normal, 5q-, 20q-, -Y; Intermedia: otras anomalías; Pobre: anomalías complejas (≥ 3 alteraciones) anomalías del cromosoma 7.

Tratamiento

El tratamiento de los SMD se basa actualmente en la clasificación FAB y WHO, el riesgo de progresión de la enfermedad y los criterios pronósticos definidos para cada paciente en forma individual. Así, los factores determinantes del tratamiento son IPSS, edad y estado clínico del paciente conocido como "performance status" (PS) del paciente.

La gran mayoría de los pacientes con SMD, son pacientes en edades avanzadas, con otras enfermedades asociadas, en quienes los tratamientos de soporte se imponen frente a las alternativas terapéuticas intensivas, cuando se hace un balance entre los riesgos y los beneficios del tratamiento. Las alternativas terapéuticas se clasifican según su objetivo en: terapia de soporte, tratamiento de baja intensidad y tratamientos de alta intensidad.

Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte tiene como objetivo mantener las condiciones físicas y sicológicas necesarias para lograr la mejor calidad de vida posible. Esto se puede lograr mediante el tratamiento sintomático y si es posible preventivo de las citopenias. En el caso de anemia o trombocitopenia severa con compromiso clínico, se hará necesaria la terapia transfusional, con el fin de mantener el nivel de hemoglobina y/o el recuento plaquetario adecuados.

	Puntos				
Pronóstico variable	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastos en médula ósea	< 5	5 – 10	-	11 – 20	21 – 30
Número de citopenias	0 - 1	2 – 3	-	-	-
Categoría citogenética	Buena	Intermedia	Pobre	-	-

Grupo de riesgo	**Calificación**
Bajo	0
Intermedio-1	0.5 – 1.0
Intermedio-2	1.5 – 2.0
Alto	≥ 2.5

Tabla 15-2. *"International Prognostic Scoring System" (IPSS) para evaluar el pronóstico de pacientes con SMD.*

Material protegido por derechos de autor

Las transfusiones de glóbulos rojos deben considerarse de acuerdo con las condiciones clínicas de cada paciente y la ganancia en calidad de vida, más que por las cifras de Hb. Se ha descrito cómo concentraciones entre 11 y 12 g/dl de Hb se correlacionan con una excelente calidad de vida. En caso de requerimientos transfusionales muy frecuentes, se deben tener en cuenta causas de mal rendimiento transfusional como hemólisis, sangrado, procesos de consumo periférico como el hiperesplenismo.

Los derivados sanguíneos deben transfundirse desleucocitados con el fin de evitar la aloinmunización transfusional secundaria al desarrollo de anticuerpos dirigidos contra los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA, teniendo en cuenta que se trata de pacientes politransfundidos. Se deben prevenir las complicaciones secundarias a los depósitos aumentados de hierro en todos los tejidos por las múltiples transfusiones, mediante la quelación del hierro con desferoxamina administrada regularmente, vigilando los niveles de ferritina y la función de los órganos potencialmente afectados: corazón, hígado, páncreas. El tratamiento quelante debe ser considerado cuando el paciente lleva alrededor de 25 unidades de glóbulos rojos, lo que corresponde a un aporte de 5 g de hierro.

Tratamiento de baja intensidad

Comprende modificadores de la respuesta biológica o quimioterapia de baja intensidad de tipo ambulatorio, además del tratamiento de soporte. El objetivo primordial es el control de las citopenias.

Anemia: la anemia es la alteración hematológica más frecuente al diagnóstico de los pacientes con SMD y generalmente se va a detectar la Hb por debajo de 10g/dl. Los síntomas secundarios a la anemia, fatiga y disnea de esfuerzos, son los que más comprometen la calidad de vida de estos pacientes. Para el tratamiento de la anemia se deben descartar otras causas asociadas, determinando los niveles de ferritina, vitamina B12, ácido fólico, niveles séricos de eritropoyetina; evaluar si clínicamente hay signos de sangrado, hemólisis, carencias nutricionales o toxicidad por medicamentos. La primera opción profiláctica y terapéutica para el control de la anemia en los SMD es la eritropoyetina (EPO). La EPO es una glicoproteína de 34 kd que regula la producción de eritrocitos a través de un mecanismo de retroactividad, en situaciones de hipoxemia aumenta la producción mientras que la disminuye en situaciones de hiperoxemia. El gen de la EPO se encuentra en el cromosoma 7q21. La dosis que requieren los pacientes con SMD son relativamente altas: alrededor de 200U/kg/día. La respuesta global esperada con EPO es de cerca del 60%. Se ha descrito un modelo predictivo para la respuesta de la anemia bajo EPO, que se basa en los niveles de eritropoyetina sérica y de la hemoglobina (Hb) previos al inicio del tratamiento, comparados con los niveles tomados 2 semanas después de comenzado el tratamiento:

- Si la EPO inicial es < 100 U/L y la Hb > 0,5 g/dl: Respuesta positiva 95%.
- Si la EPO inicial es > 100 U/L y la Hb < 0,5 g/dl: Respuesta negativa 93%.

Para pacientes que no responden al cabo de 8 semanas de tratamiento con EPO, se recomienda asociar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a 1 µg/kg/día que generalmente duplican la tasa de respuesta (40- 60%). Actualmente se encuentra en estudio la darbopoyetina, que es una forma modificada de EPO con una vida media más prolongada y por lo tanto se requieren dosis menos frecuentes (Tabla 15-3).

Neutropenia: las infecciones deben ser tratadas con los antibióticos indicados y en algunos pacientes se puede obtener un beneficio transitorio con la administración de factores de crecimiento como el GSC-F o el GM-CSF; no se recomienda la administración crónica de factores de crecimiento porque no se ha observado menor incidencia de infecciones, pero sí menor sobrevida en los pacientes así tratados. Se deben administrar únicamente en el caso de infecciones recurrentes o refractarias al tratamiento antibiótico específico para el germen documentado.

Trombocitopenia: el tratamiento de la trombocitopenia puede efectuarse con interleukina – 11 a la dosis de 10mg/kg/día. También se han descrito respuestas con danazol. En caso de trombocitopenia severa se recomienda transfusión de plaquetas desleucocitadas y en lo posible, concentrados de plaquetas de donante único, con el fin de prevenir las complicaciones secundarias a los productos provenientes de múltiples donantes (infecciosas e inmunológicas).

Material protegido por derechos de autor

- Las transfusiones de glóbulos rojos desleucocitados deben ser consideradas en pacientes sintomáticos.·
- La terapia de quelación del hierro debe ser considerada en pacientes que han recibido alrededor de 25 unidades de glóbulos rojos.·
- Los pacientes anémicos con EPO < 200 U/L y bajo requerimiento transfusional, deben ser considerados para tratamiento con EPO, adicionando G-CSF en pacientes que no muestran respuesta a las 8 semanas.
- Los pacientes con anemia refractaria y médula ósea hipocelular deben ser considerados para tratamiento inmunosupresor.

Modificado del Bowen D, Hellstrom-Lindberg E. Treatment of anemia in MDS. The myelodysplastic syndromes. Pathobiology and clinical management. Bennett JM, ed. New York: Marcel Decker, 2002: 363.

Tabla 15-3. *Recomendaciones para el tratamiento de la anemia en SMD.*

Terapias inmunosupresoras:

- Corticoides: la prednisona puede mostrar mejoría del recuento leucocitario en pocos pacientes, pero se trata de una respuesta de tipo transitorio y con mayor riesgo de infecciones, por lo que no se recomienda.
- ATG: se han reportado respuestas hematológicas en más del 30% de los pacientes tratados con globulina antilinfocítica (ATG) a la dosis de 40 mg/kg/día por 4 días. Los factores predictivos asociados con respuesta al tratamiento inmunosupresor son: pacientes jóvenes, menor tiempo de dependencia a transfusiones de glóbulos rojos y la presencia de HLA-DR B1.
- Ciclosporina: en pacientes tratados con ciclosporina a dosis usuales, se ha observado respuesta hematológica con marcada reducción de los requerimientos transfusionales, sin embargo también se ha asociado con progresión leucémica.
- Receptor soluble TNF

Modificadores de respuesta biológica:

- Amifostina: es un "thiol" orgánico fosforilado que se metaboliza en derivados con actividad antioxidante: protege del estrés oxidativo después de la exposición a citoquinas como TNF-α y suprime la liberación de citoquinas inflamatorias. Reduce la apoptosis de las células medulares después de la quimioterapia, por lo tanto puede inhibir la apoptosis de las células del SMD.
- Pentoxifilina: es un derivado de la xantina que inhibe la síntesis del TNF-α, TGF-β (Transforming Growth Factor-β), IL-1 a interfiriendo con las vías de señal lipídica necesarias para estas citoquinas, que son las citoquinas involucradas en el aumento de la apoptosis del SMD.

Anti-angiogénesis: La angiogénesis hace parte del crecimiento tumoral, de la formación vascular tumoral y de la generación de metástasis: a mayor vascularización, mayor progresión tumoral.

- Talidomida: se han reportado respuestas tanto de la línea eritroide como de las tres líneas celulares con talidomida. Es una droga inmunosupresora que modifica el perfil de las citoquinas de las células T ayudadoras (helper T cells) de T_H1 a T_H2, inhibiendo la producción de TNF-α por los monocitos e inhibe la angiogénesis. Se administran dosis iniciales de 100 mg/día aumentando hasta un máximo de 400 mg/día si la tolerancia clínica lo permite.

Otros:

- Interferones: tanto el interferón-α como el interferón-β han mostrado respuestas hematológicas transitorias en pocos pacientes con SMD asociadas a gran intolerancia clínica.
- Vitaminas: varios análogos de la vitamina A y D mostraron, en estudios iniciales, inducir la diferenciación celular en modelos in vitro de SMD pero los estudios aleatorizados no han confirmado resultados satisfactorios. Las respuestas con 13-cis retinoico no son mejores que el placebo con ácido todo-transretinoico (ATRA) son pocas las respuestas y asociadas a gran toxicidad y el 1-25 dihidroxicolecalciferol es muy tóxico.

Material protegido por derechos de autor

Quimioterapia a bajas dosis: las quimioterapias a bajas dosis no tienen suficiente evidencia en pacientes con SMD, sin embargo, se han utilizado agentes como:

- Aracitina: la aracitina a bajas dosis fue considerada inicialmente como un agente diferenciador celular, pero hoy sabemos que actúa como citotóxico. Se administra a la dosis de 10mg/m² cada 12 horas durante 7, 14 ó 21 días, según la tolerancia hematológica cada 4 a 8 semanas.
- Topotecan: es una campotecina alcaloide que actúa como inhibidor específico de la DNA topoisomerasa I. Se ha administrado como agente único a la dosis de 2mg/m²/día en infusión continua por 5 días, obteniendo remisión completa hasta en 31% de los pacientes tratados.
- 5-azacitidina (Aza-C): es un agente hipometilante del DNA, que se administra a la dosis de 75 mg/m²/día subcutánea por 7 días cada 28 días. Ha mostrado respuestas globales hasta del 49%.
- Decitabine (5-aza-2-deoxicitidina): a la decitabina se le atribuyen mejores efectos anti-oncológicos a bajas dosis, debido a la excesiva mielosupresión que venía presentándose con altas dosis, a su vida media corta, y a la presencia de división celular para poder actuar como agente hipometilante. Los estudios de dosis bajas han mostrado mayor exposición y actividad: entre 15 y 30 mg/m² en infusión de 4 horas 3 veces al día por 3 días consecutivos. Se ha utilizado en pacientes con todas las características morfológicas de SMD, obteniendo mejores respuestas en AREB-T que en AR, con respuestas globales hasta del 54%, ligeramente superior que la Aza-C.
- Hidroxiurea: como citotóxico administrado vía oral con una vida media corta, permite controlar transitoriamente el nivel de células blásticas, pero también afecta las células normales.

Tratamiento de alta intensidad

En las terapias intensivas dirigidas a pacientes de alto riesgo, el objetivo principal consiste en la eliminación del clon maligno, con el fin de recuperar una hematopoyesis normal, lo que puede conseguirse mediante el trasplante alogénico de células progenitoras periféricas o médula ósea, siempre y cuando el paciente se encuentre en condiciones aptas para el trasplante. Los tratamientos intensivos tienen así mayor posibilidad de modificar la historia natural de la enfermedad, pero también se asocian con mayor morbilidad y mortalidad. Por estas razones, las terapias intensivas van dirigidas a pacientes menores de 60 años, en buenas condiciones generales y con SMD de alto riesgo.

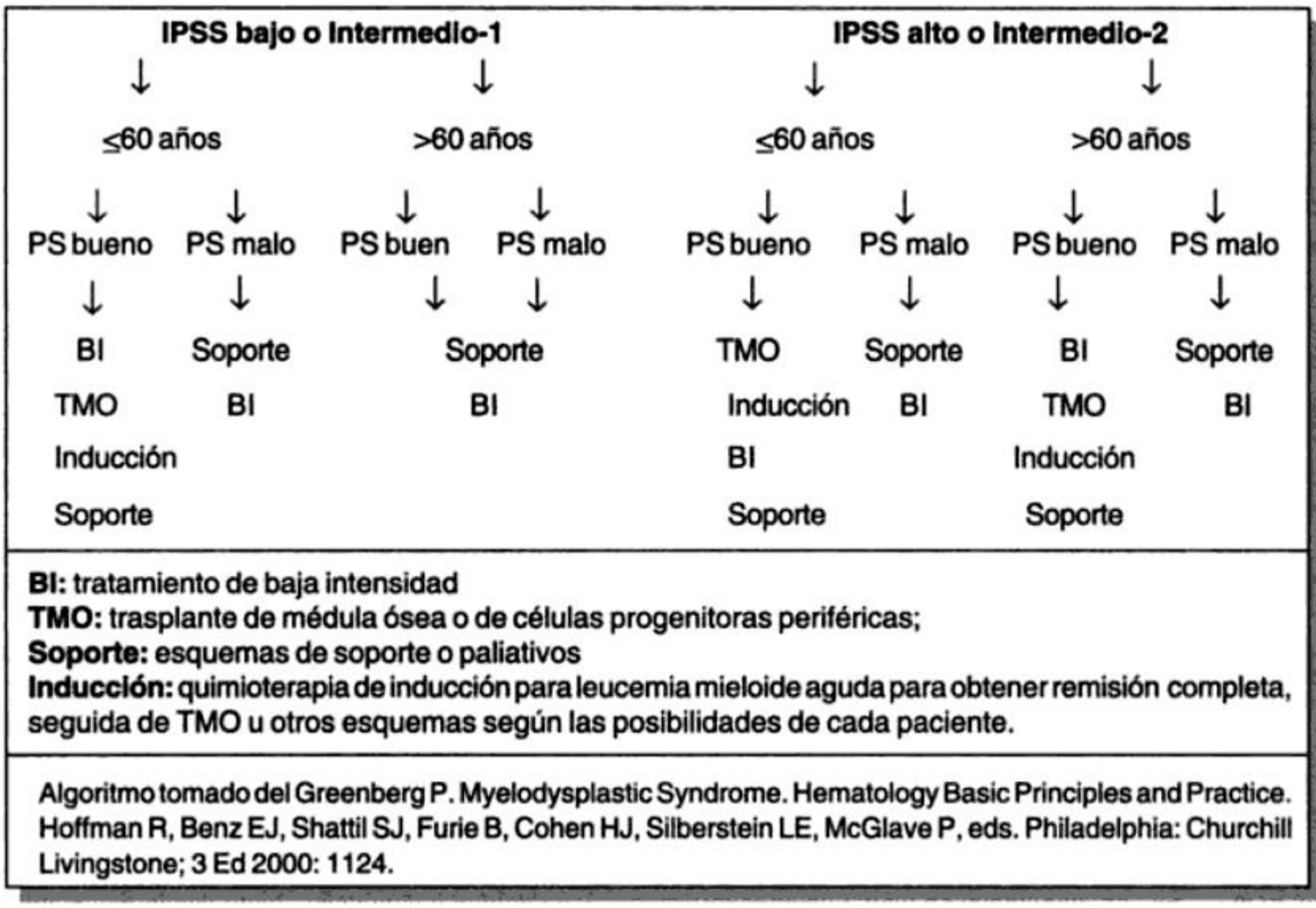
La quimioterapia a altas dosis o quimioterapia intensiva consiste en esquemas de inducción para LMA, sabiendo que la respuesta a estos tratamientos es menor para los SMD, por sus condiciones fisiopatológicas: compromiso de precursores hematopoyéticos más inmaduros, alteraciones genéticas complejas y mayor expresión de marcadores de resistencia a multidrogas (MDR).

En pacientes que no cuentan con donante HLA compatible, se prefiere la administración de drogas como la AzaC. La decitabina (5-aza-2' –deoxicitidina) también ha mostrado respuestas satisfactorias en algunos pacientes con SMD, incluyendo pacientes de alto riesgo.

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, se efectuará en lo posible en todo paciente menor de 60 años que disponga de un donante HLA compatible y que se encuentre en condiciones físicas y sicológicas para el procedimiento. El donante HLA compatible puede ser familiar o no relacionado, teniendo en cuenta que el trasplante alogénico no relacionado es de gran complejidad. Los resultados reportados por centros internacionales de trasplante de células progenitoras, con gran experiencia como el Fred Hutchinson Cancer Research Center y centros del grupo europeo de trasplante (EBMTG), para el trasplante HLA compatible familiar, indican que la sobrevida libre de enfermedad de 3 a 5 años se encuentra entre el 34 y el 41%, la mortalidad relacionada con el trasplante entre el 42 y el 44% y la tasa de recaída del 17 al 39%. Pero estas cifras globales dependen mucho del grupo de riesgo, siendo muy bajas para los grupos de alto riesgo. Para el trasplante alogénico HLA compatible no relacionado la sobrevida libre de enfermedad a 2 años es del 29%, la mortalidad relacionada con el trasplante es del 54% y la tasa de recaída del 14%.

En cuanto al trasplante autólogo de células progenitoras periféricas también se ha utilizado en algunos centros, para pacientes que no cuentan con donantes HLA compatibles y en quienes se logra remisión completa después de la quimioterapia de inducción. De todas formas, aunque se asocian con una menor mortalidad relacionada con el trasplante, se asocian con un alto índice de recaída (Tabla 15-4).

Material protegido por derechos de autor



BI: tratamiento de baja intensidad
TMO: trasplante de médula ósea o de células progenitoras periféricas;
Soporte: esquemas de soporte o paliativos
Inducción: quimioterapia de inducción para leucemia mieloide aguda para obtener remisión completa, seguida de TMO u otros esquemas según las posibilidades de cada paciente.

Algoritmo tomado del Greenberg P. Myelodysplastic Syndrome. Hematology Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Philadelphia: Churchill Livingstone; 3 Ed 2000: 1124.

Tabla 15-4. *Algoritmo guia para el tratamiento del SMD.*

Perspectivas terapéuticas

Inhibidores de la farnesiltransferasa (FTIs): los SMD resultan de la transformación neoplásica de un solo precursor pluripotencial hematopoyético. Los genes activados *RAS* inducen transformación celular y las mutaciones *RAS* son alteraciones genéticas descritas hasta en un 33% de los pacientes con SMD. Los pacientes que presentan mutaciones *RAS* tienen una sobrevida más corta y una mayor progresión hacia leucemia. Los inhibidores de la farnesiltransferasa (FTIs) son inhibidores de las proteínas de señal del *RAS*. Se están estudiando agentes como el R115777 que ha mostrado efecto antileucémico.

Antiangiogénesis: los niveles de los factores angiogénicos plasmáticos y en las biopsias de médula ósea se encuentran aumentados en pacientes con SMD. El factor angiogénico más importante es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), razón por la que se están estudiando inhibidores selectivos del receptor del VEGF como el SU5416 en el tratamiento de los SMD.

Resistencia a multidrogas (MDR): la mayor dificultad en el tratamiento de las enfermedades oncológicas, reside en la resistencia de las células malignas a la quimioterapia, que puede presentarse desde el comienzo del tratamiento, o a medida que éste se administra. La MDR puede presentarse después de la administración de un solo citotóxico. La MDR resulta de la expresión aumentada del gen MDR-1, que codifica para la bomba del flujo de transmembrana de la P-glicoproteína (Pgp). Con el fin de superar este inconveniente, se han administrado drogas moduladoras que bloquean el fenotipo de la MDR ciclosporina, quinina. La asociación de estas drogas moduladoras de la MDR con la quimioterapia ha mostrado mejores respuestas terapéuticas en algunos estudios. También se han descrito asociaciones de quimioterapias que muestran mejores respuestas como por ejemplo la idarubicina que es menos afectada por la Pgp que la daunorubicina. Además asociada a la infusión continua de aracitina a altas dosis para pacientes con AREB-T y LMA muestra mejores respuestas comparadas con controles históricos.

Material protegido por derechos de autor

Trasplante alogénico de células progenitoras no mieloablativo (mini-trasplante): se encuentra en estudio para pacientes con SMD, observándose mejor tolerancia, menor toxicidad y menores complicaciones, puesto que se trata de esquemas de condicionamiento menos intensivos que requieren un nivel de inmunosupresión menor.

LECTURAS RECOMENDADAS

Bennett JM. The myelodysplastic syndromes Pathobiology and clinical management. ed. New York: Marcel Decker, 2002

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. French-American British (FAB) Co-operative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51: 189 – 199.

Bennett JM. World Health Organization of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. Int J Hematol 2000; 72: 131 – 133.

Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89: 2079 – 2088.

Greenberg P. Myelodysplastic Syndrome. Hematology Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Philadelphia: Churchill Livingstone; 3 Ed 2000: 1106 – 1129.

Greenberg P, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. American Society of Hematology: Education Program Book. Philadelphia, 2002: 136-161.

Direcciones internet

www.mds.foundation.org
www.aamds.org
www.ibmt.org
www.asbmt.org
www.hematology.org

Material protegido por derechos de autor

Leucemias agudas del niño y del adulto

16

Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi

Etiología

Existen factores genéticos ligados a las leucemias agudas: 1) el estudio de gemelos idénticos demuestra que si uno de ellos padece de leucemia, el riesgo para el otro es de 25%; 2) las inmunodeficiencias congénitas multiplican por 100 el riesgo de proliferación linfoide; 3) la leucemia aguda es 30 veces más frecuente en el niño mongólico; 4) los síndromes de rompimiento cromosómico (tipo anemia de Fanconi) se complican con leucemia en el 10 al 30% de los casos.

Los factores medio-ambientales son también muy importantes. Después (4 a 5 años) de las explosiones atómicas de Nagasaki e Hiroshima, se vió aumentar el número de leucemias agudas y crónicas en los sobrevivientes pero no en sus descendientes. Es importante mencionar los casos numerosos de leucemia después del accidente nuclear de Tchernobyl. La exposición a los rayos X (radiografías y radioterapia amplia) es leucemógena y los agentes alkilantes son involucrados en la génesis de las leucemias.

El papel de los virus se sospecha después de conocer que uno de ellos es el responsable de la mayoría de las leucemias de los animales. En el hombre, R. Gallo desmostró que el retrovirus HTLV era el responsable de una proliferación linfoide en gentes de ciertas islas japonesas. No se conoce bien el papel de los oncogenes y sus productos en el control o desarrollo de la carcinogenesis. En la patogénesis del linfoma de Burkitt intervienen la infección por el virus de Epstein - Barr, la translocación de un proto-oncogene y la activación de otro oncogene.

Las leucemias secundarias son precedidas de una anomalía medular no maligna, resultado del tratamiento de otra enfermedad; 3 a 5% de los pacientes tratados para la Enfermedad de Hodgkin mueren de leucemia secundaria. La asociación de quimio-radioterapia muy frecuente en cancerología establece un riesgo importante de leucemia secundaria.

El capítulo de la etiología de la leucemia, abierto desde hace más de 50 años, es todavía muy rudimentario y a pesar de algunos puntos precisos permanece misterioso aún.

Clasificacion

(Tablas 16-1, 16-2, 16-3)

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (L.A.L) DEL NIÑO

Las leucemias agudas constituyen el 35% de las neoplasias de la infancia y la LAL comprende el 85% de ellas.

El diagnóstico frecuentemente se puede sospechar con los datos clínicos iniciales. Se confirma con el hemograma y más precisamente con el mielograma. El análisis de los factores de riesgo iniciales, principalmente los inmunológicos y citogenéticos, ha permitido el desarrollo de protocolos de tratamiento que pueden curar a dos de tres lactantes.

¿Cuándo se debe pensar en la LAL del niño ?

- El cuadro clínico es el más evidente por su instalación aguda en un niño de 3 a 8 años que presente: 1) alteraciones del estado general (muy discreto y principalmente fatigabilidad); 2) fiebre por la leucosis o por infección; 3) síndrome tumoral con adenopatías no dolorosas, hepato-esplenomegalia; 4) síndrome aplástico como

Material protegido por derechos de autor

A.1 FAB	LAL1	LAL2	LAL3
Frecuencia			
Adultos	31%	60%	9%
Niños	80%	17%	3%
MPO	Negativa	Negativa	Negativa
TdT	Positiva	Positiva	Negativa
Tamaño	Pequeño	Grande, heterogéneo	Grande, homogéneo
Núcleo	Regular (1)	Irregular	Regular
Nucleolos	No visibles	>1 prominentes	>1 prominentes
Citoplasma	Escaso	Variable	Abundante
Basofilia	Ligera	Variable	Intensa
Vacuolas	Ausentes	Ausentes	Abundantes

MPO = mieloperoxidasa, (1) en ocasiones hendido

Tabla 16-1.

A.2 INMUNOFENOTIPO									
Subtipo	**Inmunofenotipo**							**Frecuencia**	
	CD3	CD5	CD10	CD19	IgC	IgS	TdT	Adultos	Niños
T	+	+	-	-	-	-	+	24%	13%
pro B	-	-	-	+	-	-	+	11%	5%
Común	-	-	+	+	-	-	+	52%	63%
pre B	-	-	+/-	+	+	-	+	9%	16%
B	-	-	+/	+	-	+	-	3%	3%

IgC = inmunoglobulina citoplasmática IgS = inmunoglobulina de superficie

Tabla 16-2.

manifestación de la invasión medular por las células blásticas y que se traduce en palidez anémica, hemorragias mucocutáneas y frecuentemente procesos infecciosos; 5) dolores óseos por la infiltración y característicos de esta enfermedad; 6) el compromiso inicial del S.N.C. o el testículo es raro.

- Hay otras formas de diagnóstico difícil con instalación lenta del cuadro clínico, a veces durante algunas semanas con preservación del estado general pero con manifestaciones febriles prolongadas y atribuidas frecuentemente a episodios infecciosos recurrentes o con manifestaciones "osteo-musculares" traducidas por dolor o impotencia funcional. En estos casos es muy importante la radiografía del tórax para buscar masas mediastinales que puedan sugerir rápidamente el diagnóstico.

El hemograma muestra en estas circunstancias un compromiso de las tres líneas hematopoyéticas (anemia normo-normo, sin reticulocitosis, granulocitopenia y trombocitopenia) y linfocitosis absoluta o relativa. El compromiso de una sola línea, si es persistente, es suficiente para buscar el diagnóstico a través del mielograma.

Principales diagnósticos diferenciales

Las leucosis agudas en ocasiones simulan infecciones virales en esta franja de edades con una

Material protegido por derechos de autor

Translo-casión	Alteración Molecular	Frecuencia % A	N	Características clínicas
t(1;19)	fusión E2A/PBX1	3	5-6	Mal pronótico (más en adultos), hiperleucocitosis en niños, compromiso del SNC, pre-B
t(9;22)	fusión BCR/ABL	20-30	3-5	Muy mal pronóstico (más en adultos), hiperleucocitosis, mayor edad, pre-B
t(4;11)	fusión MLL/AF4	2-4	1-2	Muy mal pronóstico, hiperleucocitosis, predominio en lactantes y niños pequeños, pro-B
t(8;14)	fusión MYC/IgH	2-4	1-2	Mejor pronóstico con tratamiento intensivo (menos en adultos), predominio masculino, compromiso extra-medular, LAL3 B
t(1;14)	fusión TTG2/TCRg	1	3-4	Pronóstico intermedio (poca experiencia en adultos) predominio masculino, hiperleucocitosis, compromiso extramedular, T
t(12;21)	fusión TEL/AML	1-2	18-20	Pronóstico favorable (poca experiencia en adultos)
A = adultos, N = niños				

Tabla 16-3. *Alteraciones citogenéticas y moleculares más frecuentes.*

presentación muy próxima al síndrome de mononucleosis. En los casos de leucemia, la evolución es anormalmente prolongada y el status de los parámetros hematológicos debe alertar al diagnóstico correcto. Las formas dolorosas puede simular patología osteo-articular ya sea como osteomielitis, artritis aguda o reactiva, artritis reumatoidea del niño, no se debe confundir nunca con los llamados "dolores de crecimiento". El tratamiento abusivo de estos casos con corticosteroides compromete gravemente el pronóstico de la enfermedad. El examen clínico y los exámenes de laboratorio complementarios conducirán a un diagnóstico correcto. La radiología ósea, en particular, puede mostrar imágenes sugestivas de leucosis aguda: bandas claras metafisiarias, osteólisis, adelgazamiento del periostio.

¿Cómo se confirma el diagnóstico ?

En todos los casos el hemograma es muy sugestivo por las citopenias y por la presencia de blastos circulantes en el frotis de sangre periférica. Si es normal inicialmente y la evolución de los síntomas es muy prolongada, deberá repetirse nuevamente. Si hay la menor duda clínica o el hemograma es sospechoso, se realizará un mielograma para la comprobación definitiva o no del diagnóstico de leucemia aguda.

¿Cuál debe ser la conducta inicial ?

El diagnóstico de leucemia aguda impone la necesidad de una hospitalización para efectuar una evaluación completa inicial tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio para descartar y/o tratar las complicaciones que necesitan un tratamiento urgente. Estos son a saber: 1) síndrome hemorrágico severo principalmente con la formación de bulas hemorrágicas intrabucales y la aparición de hemorragia intracerebral; 2) estado séptico sobre todo si la granulocitopenia es muy severa (granulocitos < 100/mm^3); 3) dificultad respiratoria asociada a compresión mediastinal por adenopatías en las formas muy tumorales; 4) síndrome de leucostasis con hiperviscocidad sanguínea por la

Material protegido por derechos de autor

presencia de hiperleucocitosis (leucocitos > 100.000/mm^3) con dificultad respiratoria y alteraciones neurosiquiátricas: alteraciones de la conciencia, trastornos sensoriales y signos neurológicos focales.

Factores pronósticos

La individualización de los factores pronósticos unidos a las características clínicas y paraclínicas ha permitido adaptar los tratamientos a las probabilidades estimadas de recaída.

Entre los factores clínicos de mal pronóstico se cuentan: el sexo masculino, edad < 2 años y > 10 años, presencia de masa tumoral importante. Todavía son materia de discusión la raza negra, la ausencia de fiebre y la presencia de compromiso óseo.

Los otros factores se determinan por el laboratorio. Son de mal pronóstico la presencia inicial de leucocitos > 100.000/mm^3, la ausencia de anemia (indicando la rapidez de la evolución), la presencia de trombocitopenia (discutida); el nivel de la deshidrogenasa láctica (DHL) (reflejo de la masa tumoral) y el compromiso meníngeo por punción lumbar. La presencia de masa mediastinal, que usualmente se observa en las formas hiperleucocitarias de la línea T, es siempre considerada de mal pronóstico.

Finalmente, también intervienen en el pronóstico el tipo de citología de los blastos: la clasificación FAB (franco-américo-británica) comprende tres tipos L1, L2 y L3 . El tipo L1 (el más frecuente: 55 a 75% de los casos) es el de mejor pronóstico. El tipo L2 es el menos caracterizado y se discute acerca de su mal pronóstico. El tipo L3 corresponde al de los blastos observados en el linfoma de Burkitt. Es de muy mal pronóstico y se trata según los protocolos utlizados en dicho linfoma; el fenotipo inmunológico de los blastos: la leucemia aguda es una expresión de la proliferación maligna de una clona linfoide. El aspecto de las células es el de inmadurez, que se traduce en un bloqueo en su diferenciación. La expresión variable de los antígenos de membrana o intracitoplasmáticos, llamados "CD" (cluster de diferenciación) reconocidos por anticuerpos monoclonales específicos, permiten clasificar a la L.A.L. como B o T y precisar su estado de diferenciación. Las L.A.L. B representan un 80 a 85% de los casos. Se clasifican en seis estadios de diferenciación y se reconoce a las formas "pre-pre-B" que expresan el antígeno Calla (antígenos comunes de la L.A.L.) ó CD10 como las de mejor pronóstico. Las L.A.L. de la línea T son clásicamente conocidas como de mal pronóstico y se asocia a otros factores de mal pronóstico como sexo masculino, síndrome tumoral e hiperleucocitario. Por otro lado la expresión de marcadores linfoides y mieloides pueden también evocar un mal pronóstico; y el estudio citogenético de los blastos de la L.A.L. han reportado ciertas anomalías (translocaciones) que son específicas del proceso leucémico mismo por modificación de la expresión del oncogene o antioncogenes. El cariotipo se efectúa en medula ósea o en sangre periférica en las formas hiperleucocitarias, es difícil de efectuar técnicamente y suele fallar en un 20% de los casos en la mejores manos. Se buscan anomalías cuanti y cualitativas de los cromosomas: la hiperploidía de más de 50 cromosomas es de buen pronóstico (curación en el 80% de los casos), un cariotipo normal (30% de los casos) confiere un pronóstico intermedio (50 a 60% de curación), en tanto que una hipoploidía es de mal pronóstico (30% de curación). Ciertas translocaciones como la t(4,11) o t(9,22 cromosoma Philadelphia) son de muy mal pronóstico y su sola presencia hacen que el lactante portador sea clasificado como de alto riesgo para recaída.

Principios actuales del tratamiento

La base del tratamiento de la L.A.L. es la poliquimioterapia agresiva que se efectúa en cuatro fases y se adapta al riesgo de recaída que tenga inicialmente cada paciente en particular.

El tratamiento de inducción de remisión, es la primera fase, y está diseñado para obtener la remisión completa de la enfermedad (desaparición de los síntomas y signos de leucemia y el tener un hemograma normal), lo cual es el requisito indispensable para tener una esperanza de curación. Los agentes clásicamente utilizados, la vincristina, los corticosteroides, los antracíclicos y la L-asparaginasa permiten obtener este objetivo en el 95% de los casos. Los protocolos actuales de tratamiento agresivo se basan en la utilización coadyuvante de ciclofosfamida, arabinosido de citosina y etoposide (VP-16) para la intensificación de la inducción y para prevenir las recaídas en las formas de riesgo intermedio o elevado de recaída. Esta intensificación es la responsable de una aplasia profunda y prolongada de aproximadamente tres semanas que hace necesario la instalación de soporte hematológico, nutricional, antiinfeccioso y transfusional. Los avances en este campo han permitido reducir la mortalidad por toxicidad ligada a la inducción a un 1% o 2%. Las otras tres fases

Material protegido por derechos de autor

están destinadas a disminuir el riesgo de recaída que constituye en la práctica el peligro real de la L.A.L.

La consolidación (segunda fase) fuerte de la remisión completa recién alcanzada disminuye el riesgo de recaída medular. Acoplado a lo anterior se efectúa la profilaxis meníngea (tercera fase) indispensable, a su vez, para evitar la recaída en el S.N.C. con methotrexate intratecal y sistémico atenuando su toxicidad hematológica con ácido folínico. La radioterapia concomitante ha sido abandonada principalmente por sus secuelas neuroendocrinas en niños y su aplicación se reserva para el tratamiento del compromiso meníngeo inicial y de ciertas formas con altas posibilidades de recaída neurológica central.

El mantenimiento de la remisión medular y meníngea constituye la última fase del tratamiento de la L.A.L. Se efectúa con medicamentos orales del tipo de la 6 mercaptopurina y el methotrexate reinducciones regulares no aplasiantes e inyecciones intratecales. La duración de esta fase es de dos a tres años y su justificación se basa en los datos aportados por la biología molecular con respecto a la persistencia de células leucémicas residuales en médulas aparentemente normales. Cuando se decida terminar definitivamente el tratamiento se deberá realizar un mielograma, una punción lumbar y dos biopsias testiculares en los niños.

Cinco años después del diagnóstico de la L.A.L., 60% a 70% de los niños estarán vivos y en remisión completa continua y el riesgo de recaída en ellos será muy bajo. Los niños curados no presentarán secuelas y llevarán una vida adulta normal (Figura 16-1).

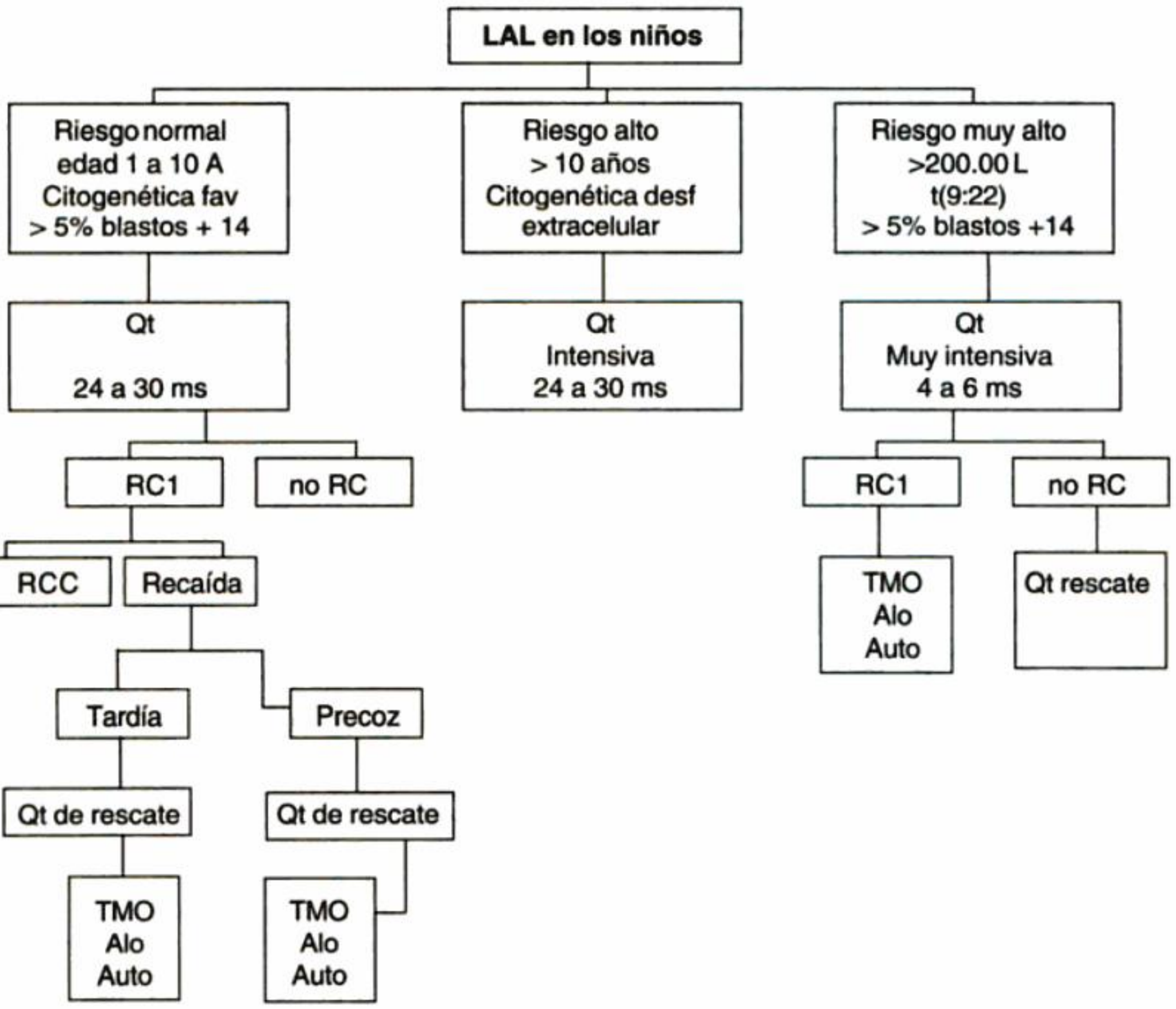


Figura 16-1. *Algoritmo de manejo del niño con LAL.*

Material protegido por derechos de autor

Papel del médico tratante

En la práctica, los niños **después de la consolidación** llevan una vida normal, las hospitalizaciones son raras en la fase de mantenimiento pero durante esta fase están expuestos a tres riesgos importantes: 1) Las consecuencias medulares de la quimioterapia que en principio no son aplasiantes durante este período deben ser adaptadas a **la tolerancia** hematológica individual. Se sugiere realizar controles hematológicos semanales y ante cualquier evento clínico febril o hemorrágico. 2) El riesgo infeccioso es alto si se presenta granulocitopenia inferior a 500/mm³. En este contexto todo cuadro febril debe ser rápidamente investigado **y tratado intrahospitalariamente**. Este riesgo infeccioso persiste aunque no haya granulocitopenia; hay inmunodepresión importante y por lo tanto riesgo de atrapar infecciones virales graves como la **varicela (acyclovir). En** todos los casos efectuar radiografía de **tórax pues** existe la posibilidad de **una neumopatía intersticial** con pocas manifestaciones clínicas. 3) **El riesgo de** recaída cuya presentación **puede tener manifestaciones** clínicas graves: **aplasia o leucocitosis en** caso de recaída medular**, síndrome meníngeo o** hipertensión endocraneana **en caso de recaída** meníngea. Entonces, **toda citopenia inexplicable** debe hacer sospechar recaída medular y todo signo neurológico recaída neuromeníngea.

Nuevas esperanzas

Aparte de las modificaciones regulares a los protocolos en curso basadas en los resultados del análisis de protocolos anteriores, los puntos a considerar son: 1) El trasplante de médula ósea indicado, sistemáticamente, en casos de recaída. Se estudia como posibilidad de consolidación en la primera remisión completa de las formas con alto riesgo de recaída, ver algoritmo arriba y resultados abajo. 2) Los factores de crecimiento hematopoyético que aceleran la resolución de la aplasia medular y permiten la administración de quimioterapia en menos tiempo y el aumento de la "densidad" de los tratamientos (Figura 16-2).

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO

Estas leucemias se diferencian de las del niño por su gravedad, que aumenta con la edad. Si bien los tratamientos de quimioterapia permiten obtener inicialmente remisiones completas de alrededor del 80%, sólo un 30% a 35% se curan. Las posibilidades de curación dependen de ciertos factores pronósticos clínicos, biológicos y cariotípicos que se conocen desde hace varios años. Dada la alta tasa de recaídas, el trasplante de médula ósea, princi-

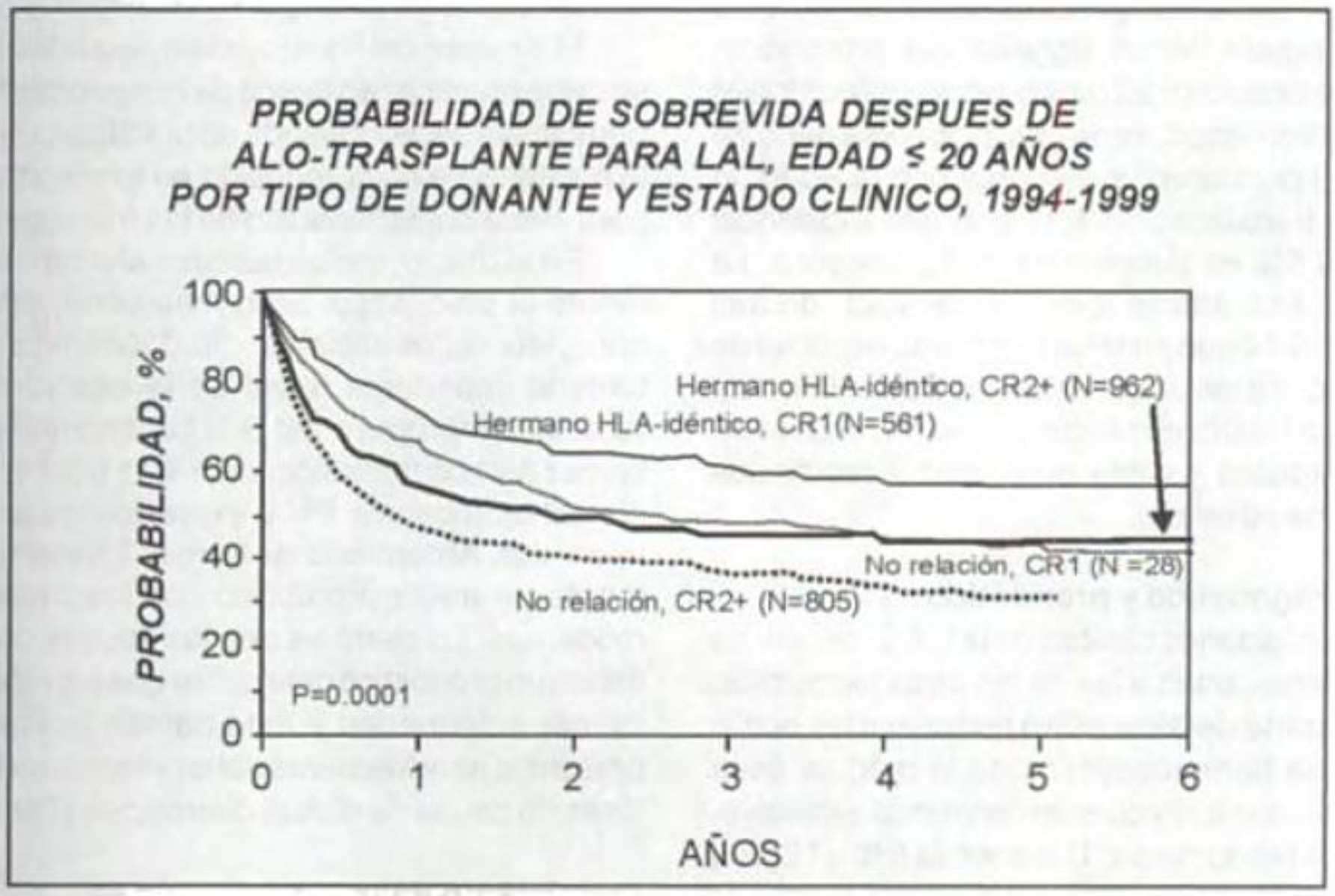


Figura 16-2. *(Tomado* ***del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)***

Material protegido por derechos de autor

palmente el alogénico, es recomendado una vez se obtiene la primera remisión completa y si hay un donante HLA compatible.

La leucemia aguda linfoblástica resulta de la proliferación de una clona iniciada en una etapa precoz de la diferenciación linfoide. Dicha clona posee características T o B. Los marcadores monoclonales permiten definir la línea linfoide comprometida y en qué etapa de la maduración celular se halla.

Frecuencia y patogenia

La leucemia linfoide aguda es más frecuente en el niño y en el adulto jóven de 15 a 25 años. Su frecuencia aumenta de nuevo después de los 55 años para llegar a 2 casos por 100.000 habitantes por año hacia los 70 años.

Hay tres métodos para la clasificación de esta leucemia: el morfológico, el inmunofenotípico y el citogenético. La clasificación franco-américo-británica, FAB, es la más utilizada para la morfología (L1, L2, L3) y para la inmunomarcación los anticuerpos monoclonales T o B. Las formas más comunes son las B que expresan un antígeno común llamado CALLA. La proporción de leucemias T es más importante en el adulto (26%) que en el niño (15%). Recientemente se ha reportado que en el adulto, una tercera parte de las células leucémicas expresan antígenos de las series linfoide y mieloide. Las anomalías cromosómicas descritas en esta leucemia aguda tienen significancia pronóstica. Así, la translocación 9;22 (cromosoma Philadelphia) es de mal pronóstico, tiene una incidencia del 25% en este grupo etáreo, y aumenta con la edad; lo mismo, la translocación 4;11 con una incidencia cercana al 5% es también de mal pronóstico. La variedad L3 se asocia a la translocación de mal pronóstico 8;14 que justifica una forma especial de tratamiento. En resumen, estas anomalías inmunológicas y cariotípicas marcan, en parte, la diferencia entre adultos y niños en cuanto a resultados terapéuticos se refiere.

Clínica, diagnóstico y pronóstico

Las manifestaciones clínicas de la L.A.L. del adulto son muy semejantes a las de las otras leucemias. La mayor parte de ellas estan relacionadas con la insuficiencia hematopoyética de la médula ósea con un inicio que es frecuentemente más explosivo. Tres signos predominan: 1) la anemia (Hb < 12gr%) asociada a fatigabilidad fácil; 2) diátesis hemorrágica en la mitad de los casos y relacionada con trombocitopenia (plaquetas < 150.000/mm³) y 3) infecciones en razón de la neutropenia (granulocitos < 1000/mm³). En una cuarta parte de los casos hay manifestaciones dolorosas a nivel óseo, abdominal o cefalea en caso de compromiso meníngeo. La aparición de adenomegalias, hepatomegalia o esplenomegalia ocurre en el 75% de los casos.

De los exámenes de laboratorio más importantes a solicitar en estos casos es el hemograma. Leucopenia < 5000/mm³ se detecta en un tercio de los casos, pero en el adulto muy a menudo se observa leucocitosis con presencia de linfoblastos circulantes en sangre periférica. El síndrome hiperleucocitario de más de 20.000/mm³ se observa en un 30% de los pacientes y frecuentemente son de fenotipo T. La anemia y la trombocitopenia son constantes y en un 25% de los casos la anemia es severa (Hb < de 6 g%). En el mielograma característicamente se observa reducción de las líneas normales hematopoyéticas debido a un reemplazo por infiltración por células leucémicas. La determinación de los electrolitos y algunos parámetros de la química sanguínea revela alteraciones que pueden agravarse con el tratamiento. Entre éstas están la hiperfosfatemia con hiperfosfaturia, hipocalcemia, hipercalemia, la hiperuricemia y el aumento de la deshidrogenasa láctica.

La radiografía de tórax puede revelar masas mediastinales en más de la mitad de los pacientes con leucemia de fenotipo T.

El examen del líquido cefalo-raquídeo siempre se debe practicar en busca de compromiso meníngeo inicial y se recomienda no practicarlo hasta que la blastosis se haya reducido en forma importante para evitar contaminación de las meninges.

En el adulto, varios factores afectan negativamente el pronóstico: sexo masculino, edad > 35 años, leucocitos iniciales > 30.000/mm³, síndrome tumoral importante, nivel de la deshidrogenasa láctica, compromiso del S.N.C., anomalías cariotipicas del tipo transolocación 4;11 u 8;14, presencia del cromosoma Ph' y expresión de antígenos mieloides. Al contrario las formas T tienen generalmente un mejor pronóstico con los tratamientos modernos. Lo cierto es que los adultos con L.A.L. tienen un pronóstico más pobre que los niños con la misma enfermedad y todo parece indicar que la presencia muy frecuente del cromososma Ph´ puede ser la causa de dichas diferencias (Tabla 16-4).

Tratamiento de la L.A.L

La L.A.L. es una de las pocas enfermedades malig-

Material protegido por derechos de autor

Favorables	Desfavorables
Edad < 35 años	> de 35 años
Hiperdiploidía	t(9;22), t(4;11), t(1;19), del(11q23), -7, +8
LAL-T	LAL-B
LAL común	LAL-preB, LAL proB
Leucocitos al Dx <30.000	Leucocitos al Dx >30.000
No compromiso del SNC	Compromiso del SNC
Tiempo para RC1 < 4 S	Tiempo para RC1 > 4 semanas
No marcadores mieloides(1)	
Riesgo estandar	**Alto riesgo**
Ninguno anteriores	Al menos uno de los anteriores
(1): >20% de Ag mieloides: anti MPO, CD13, CD33, CD117, CD14, CD15, CD64	

Tabla 16-4. *Factores pronósticos y grupos de riesgo.*

nas en las que se ha alcanzado avances sustanciales en el tratamiento con **quimioterapia sola en las** dos décadas pasadas. **En la L.A.L. del niño estu**dios prospectivos **que incluyen un total de 3064** niños han mostrado **que la remisión** completa **se** logra en un 95% de ellos (rango de 90% a 99%) y que probablemente dos **tercios de dichos** pacientes, 69% (rango 51% a 82%) **serán curados.** En **adultos** con L.A.L. también hay progresos **pero los resulta**dos son aún inferiores. **En una cohorte similar de** 3906 adultos recolectada **de 15 series grandes, la** remisión completa **se obtuvo en el 73% de ellos** (rango 64% a 85%) y la tasa de remisiones prolongadas fue de 33% con un amplio rango de **18% a 40%.**

Los tratamientos, pues, **se adaptan en el niño** al riesgo de recaída. **En el adulto la L.A.L. se** considera siempre de alto riesgo de recaída y por lo tanto se somete a un tratamiento **más intensivo** para obtener una remisión **de calidad que evite la** recaída. El tratamiento **se divide en dos fases: la** inducción de la remisión **y el tratamiento posin**ducción. La primera fase se efectúa para obtener la remisión completa de la enfermedad, **definida como** la desaparición de las **células leucémicas de la** sangre, la médula ósea y los sitios extramedulares. Comprende generalmente la administración **aso**ciada de vincristina **semanal,** corticosteroides **y** antracíclicos. La adición **de otros medicamentos** (ciclofosfamida, L-asparaginasa) parece **mejorar** más la calidad de la remisión que la tasa de remisión completa. La segunda **fase del tratamiento, o de** posinducción, consiste **en la consolidación, la in**tensificación y el mantenimiento. **El tratamiento de** consolidación-intensificación, lo suficientemente intenso para erradicar las células leucémicas no detectables por los métodos usuales de diagnóstico (enfermedad residual mínima) y evitar resistencia a las drogas de quimioterapia, comienza una vez se alcanza la remisión completa y puede ser o bien quimioterapia (altas dósis de citosina de arabinósido, altas dósis de methotrexate, altas dosis de etoposide), o bien trasplante temprano de médula ósea (alogénico, autólogo o de Stem cells periféricas o tratamiento de consolidación-intensificación) (Tabla 16-5).

Trasplante de médula ósea (T.M.O.)

El T.M.O. es una arma terapéutica importante en el tratamiento de los pacientes con L.A.L (Figura 16-3).

T.M.O. alogénico

El T.M.O. alogénico aplicado a pacientes con L.A.L. en segunda remisión da tasas de sobrevida a tres años del 18% al 25%, lo cual es superior a los resultados de quimioterapia a cinco años de sólo 5% a 10%. La decisión de T.M.O. es un poco más difícil para los pacientes en primera remisión completa. Las tasas de sobrevida son mejores para los pacientes trasplantados, 34% a 61% pero posiblemente están influenciadas por la selección del paciente para el T.M.O. Tasas de sobrevida para grupos similares de pacientes en primera remisión completa que reciben quimioterapia o T.M.O. se han analizado retrospectivamente y la sobrevida libre de leucemia es similar, 38% y 44% respectivamente. Existe controversia acerca de cuáles pa-

Material protegido por derechos de autor

Resultados del tratamiento de primera línea		
Grupo	% remisión completa	Sobrevida media (meses)
Alemán	74	28
SWOG	68	18
UCSF	88	28
CALGB	85	36
PETHEMA	85	36
GIMEMA	84	
LALA87	76	18
Resultados según factores de riesgo		
Edad < 60 años	75	35
Edad > 60 años	40	0 - 20
t(9;22), BCR/ABL +	50	0 - 10
LAL - T	80	45 - 60
LAL - B	70	40

Tabla 16-5.

cientes trasplantar precozmente en primera remisión completa y la tendencia se ha definido principalmente por los adultos con L.A.L. estratificados como de alto riesgo y en los otros posiblemente en una segunda remisión. Los resultados para mayores de 20 años con LAL, se ven en esta gráfica (Figura 16-4).

Trasplante autólogo

El condicionamiento (erradicación de la médula ósea enferma) del trasplante asocia generalmente la radioterapia corporal total con altas dosis de quimioterapia y por lo tanto consolida la remisión previamente obtenida. Si el alotrasplante no se puede efectuar por falta de un donante apropiado (hermano HLA idéntico) se propone, principalmente por los equipos franceses, la realización de un autotrasplante que comprende la utilización de un condicionamiento similiar al alotrasplante y la reinfusión de la médula ósea o la sangre periférica obtenida en la remisión completa. Con esta tecnología se corre el riesgo de reinfundir células leucémicas a pesar del tratamiento in vitro (purga) de la médula o la sangre con quimioterapia. Por el contrario, no existe el riesgo de enfermedad injerto (médula del hermano) contra huésped (el paciente trasplantado) que implica gran morbimortalidad pero a su vez menor posibilidad de recaída. El riesgo de recaída en estos pacientes es muy similar al observado en los trasplantes singénicos (con gemelos idénticos).

Un estudio aleatorizado francés diseñado para contestar la pregunta de si el autotrasplante en la L.A.L. es superior a la quimioterapia de consolidación, mostró que al menos eran iguales en resultados pero diferentes en la duración del tratamiento.

Últimamente se ha propuesto un reforzamiento de las defensas citotóxicas inmunológicas contra las células leucémicas utilizando Interleuquina-2 e inhibidores de la tirosina quinasa tanto después de la quimioretapia como después del trasplante (Figura 16-5).

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (L.A.M.) DEL ADULTO

Las leucemias agudas mieloblásticas (L.A.M.), más correctamente designadas por el término de "Leucemias agudas no linfoblásticas" (L.A.noL) son las **leucemias más frecuentes en el adulto.** Su incidencia estimada está alrededor de 3 casos por 100.000 habitantes por año. El grupo etáreo más frecuentemente afectado es el de la séptima década lo cual se traduce en una menor oportunidad de recibir un tratamiento intensivo como los sujetos jóvenes, principalmente por la toxicidad de la quimioterapia a esta edad.

Las L.A.noL del adulto constituyen, en efecto, un grupo heterogéneo de hemopatías agudas, cuyo pronóstico es siempre grave y variable en función de ciertos criterios clínicos (hiperleucocitosis), morfológicos (clasificación F.A.B.: M1, leucemia aguda mieloblástica poco diferenciada; M2, leucemia aguda mieloblástica con maduración; M3, leucemia aguda promielocítica; M4, leucemia aguda mielomonocítica; M5, leucemia aguda monoblástica; M6, eritroleucemia; M7, leucemia aguda megacarioblástica) y citogenéticos {cariotipos de buen pronóstico t(8,21) y L.A.noL-M2; t(15,17) y L.AnoL-M3 (translocación balanceada que produce la formación de una proteina quimérica, la *pml/rar alpha)*; inv 16 y L.A.noL-M4}). El tratamiento comprende dos tiempos: la obtención de la remisión completa y la terapia posremisión.

Clasificación

(Tabla 16-6)

Material protegido por derechos de autor

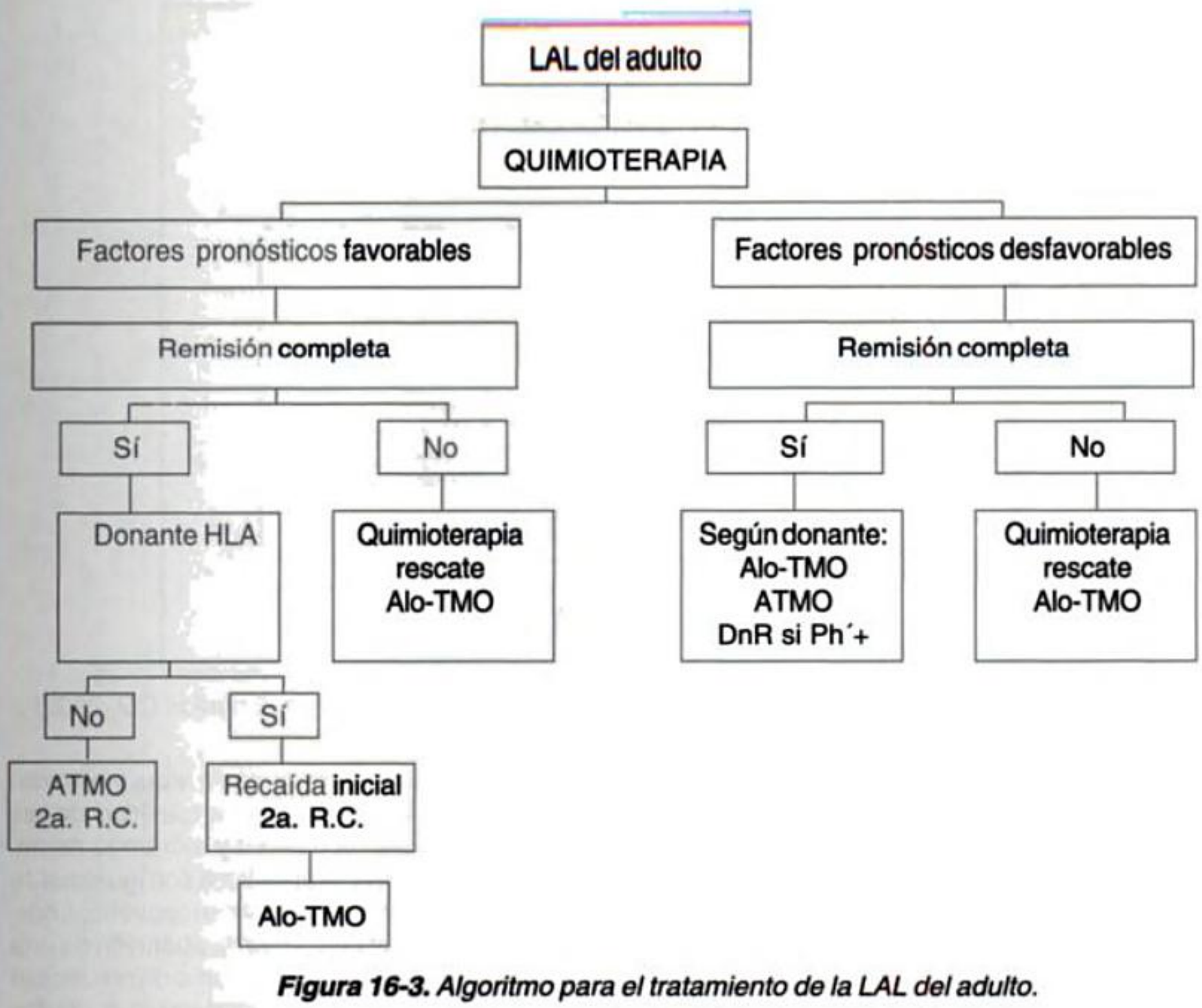


Figura 16-3. *Algoritmo para el tratamiento de la LAL del adulto.*

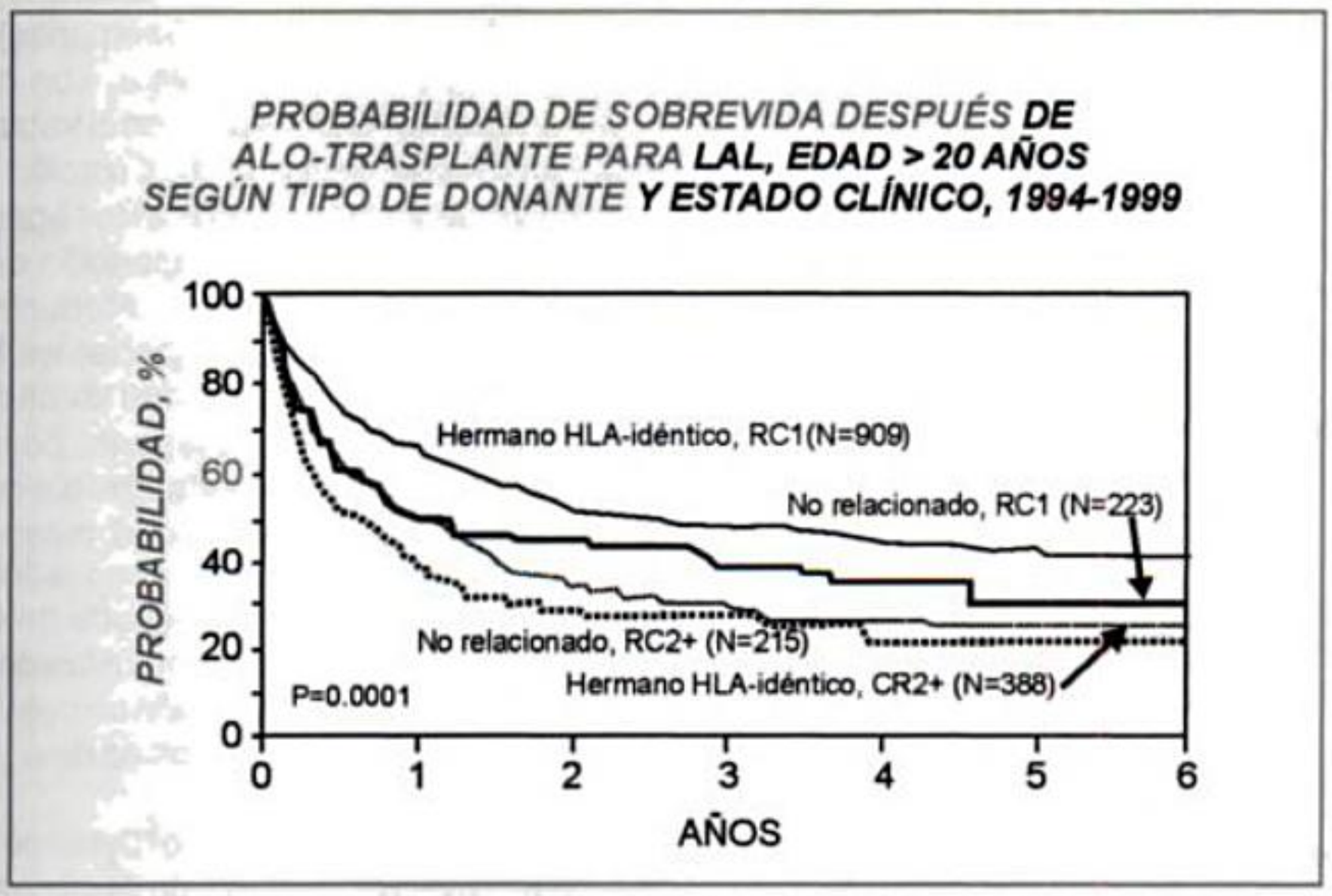


Figura 16-4. *Algoritmo para* ***el tratamiento de la LAL del adulto.***
(Tomado del IBMTR, State of the Art in ***Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)***

Material protegido por derechos de autor

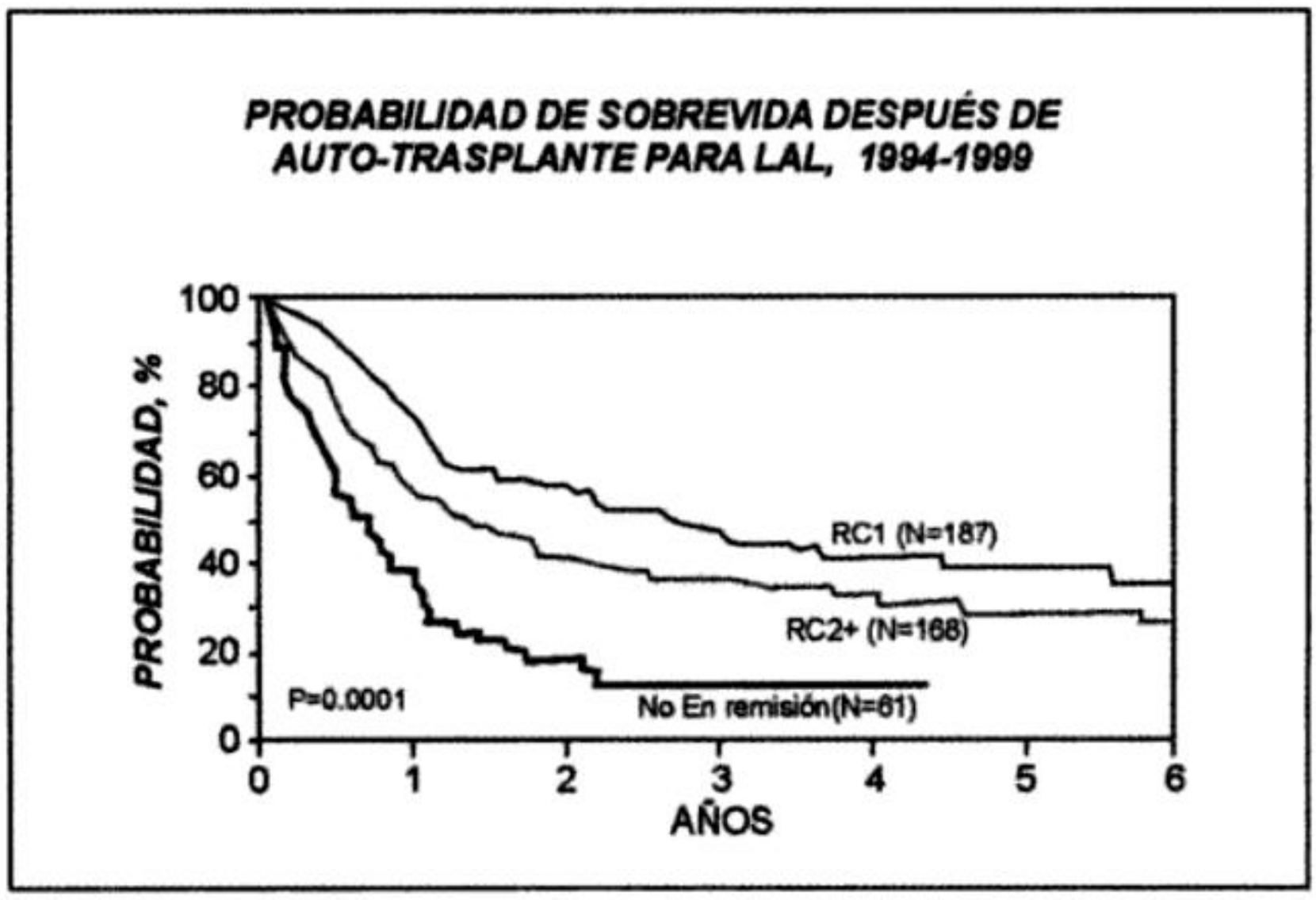


Figura 16-5. *(Tomado del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)*

Factores pronósticos
(Tabla 16-7)

Obtención de la remisión completa

El objetivo de la primera fase del tratamiento (tratamiento de inducción) es la obtención de la remisión completa de la enfermedad (ausencia de tumor, hemograma normal y médula ósea de celularidad normal con menos de 5% de blastos). Esta meta es indispensable para la curación a largo plazo. Es también importante, sobre todo en los pacientes mayores de 65 años, sopesar desde el principio las probabilidades de obtener una remisión completa de buena calidad y los riesgos ligados al tratamiento propuesto, tanto en términos de mortalidad tóxica como en términos de calidad de vida (Figura 16-6).

Evaluación de la urgencia terapéutica

Un síndrome severo (infeccioso, hemorrágico o leucostasis) que necesite hospitalización rápida puede ser la primera manifestación de L.A.noL. En efecto, el diagnóstico no se efectúa a no ser que se haga un hemograma completo en el caso de una sintomatología anémica o infecciosa.

Tratamiento

Inducción de remisión

Quimioterapia agresiva: el tratamiento clásico de las L.A.noL se basa en la asociación de agentes citotóxicos administrados a dosis altas vía endovenosa, con el fin de destruir la totalidad de las células leucémicas medulares y extramedulares. Estos agentes quimioterapéuticos son igualmente tóxicos para los precursores hematopoyéticos normales. Su acción se traduce en la aparición de una aplasia medular terapéutica de duración predecible y que obliga al paciente a someterse a cuidados intensivos hematológicos (4 a 5 semanas) mientras se obtiene la remisión completa. Los progresos alcanzados en los últimos años en el tratamiento de esta leucosis se deben a la utilización de dosis progresivamente más altas de estos agentes terapéuticos más bien que a la aparición de nuevos medicamentos antileucémicos. Afortunadamente el manejo intensivo de estos pacientes ha tenido grandes progresos y la mortalidad tóxica durante la aplasia está alrededor del 10% y principalmente por causas infecciosas. Esta mortalidad tóxica aumenta considerablemente con la edad, mayores de 60 a 65 años, para alcanzar cifras entre el 30% al 50% (causa infecciosa en la tercera parte de ellos).

Dos clases de agentes son utilizados universalmente para inducir la remisión completa en este tipo de leucosis agudas: la citosina de arabinósido y los antracíclicos.

La citosina de arabinósido (Cytarabine, Aracytine, Ara-C) es un análogo de las bases pirimidínicas y actúa en la fase S del ciclo mitótico, y frecuentemente es utilizado en infusión continua a

Material protegido por derechos de autor

F.A.B.			
Tipo	**Definición**	**Frecuencia**	**Características**
M0	no diferenciada	2 - 5%	<3% blastos MPO+; inmunoperoxidasa+, CD13+, CD33+, MPO ultraestructural
M1	sin maduración	15 - 20%	>3% de blastos MPO+. Sin granulación
M2	con maduración	25 - 30%	>3% MPO+, más de 10% con granulación
M3	promielocítica	10 - 15%	granulación intensa, cuerpos de Auer, HLADr- Variedad hper e hipogranular (**M3v**)
sM4	mielomonocítica	25 - 30%	como la M2 pero con más del 20% de promonocitos estearasas inespecíficas +, variedad con eosinfilia en MO (**M4Eo**)
M5	monocítica	10 - 15%	Monoblastos (**M5a)** o promonocitos (**M5b**). Mieloblastos < 20%, estearasas +, CDCD14+, CD11b+
M6	eritroblástica	3 - 4%	eritroblastos MO >50%, 30% de las células no eritroidea son blastos, glicoforina+
M7	megacarioblástica	1%	blastos CD41+, CD61+.Mielofibrosis asociada

Tabla 16-6 *Clasificación.*

Favorables	Desfavorables
LAnoL primaria	LAnoL secundaria
Niños y adultos jóvenes	edad > 60 años
Leucocitos normales	leucocitos > 50.000/ul
M3, M4Eo	M0, M5, M6, M7
t(8;21), t(15;17), inv(16),	del 5, del 7, cariotipo complejo, anomalias (3q), del (5q) 16q-
CD2+, CD19+	CD7+, CD34+, glicoforina +
Mutación RAS	Aumento de la expresión MDR
RC con un ciclo	RC con 2 o más ciclos
Tiempo para la RC < 50 d	tiempo para la RC >50 días

Tabla 16- 7 *Factores pronósticos.*

dosis entre 100 a 200 mg/m²/día durante 5 a 10 días consecutivos. Su toxicidad es principalmente medular, cutánea (con fiebre), gastrointestinal y algunas veces hepática. Es también posible administrar dosis más altas de Ara-C en infusiones cortas de una a dos horas (2 a 3 g/m², cada 12 horas durante 5 a 6 días). Estas altas dosis de Ara-C permiten obtener remisiones completas en los pacientes con L.A.noL resfractarias a dosis convencionales, pero con éstas se ha reportado en un 10%

Material protegido por derechos de autor

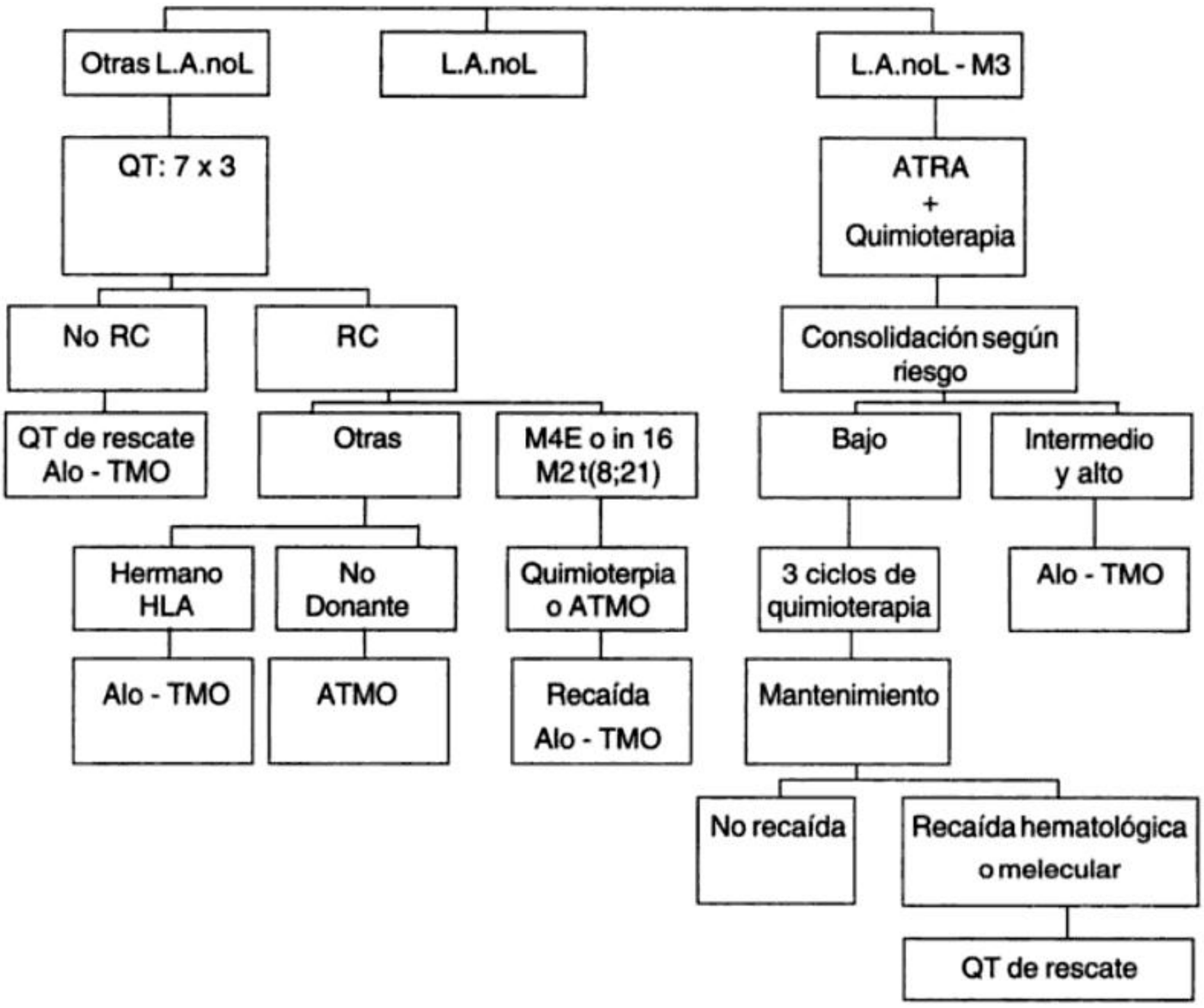


Figura 16-6 *Algoritmo para el tratamiento de la L.A.noL.*

a 15% de los pacientes mayores de 65 años toxicidad cerebelosa, a veces no regresiva. Las dosis altas de Ara-C se reservan, entonces, para las formas refractarias y para la consolidación de las remisiones completas obtenidas con medicamentos de primera línea.

Los antracíclicos: son antibióticos que actúan intercalándose en el DNA y se administran sistémicamente en perfusiones cortas de 30 a 60 minutos (riesgo de necrosis tisular grave en caso de extravasación de la droga). El antracíclico más utilizado en el tratamiento de las L.A.noL es la daunorubicina (Cerubidine) a dosis entre 45 a 80 mg/m²/día durante 3 a 4 días consecutivos. Su toxicidad cardíaca (miocardiopatía) se manifiesta, por regla general, en ausencia de daño cardíaco previo, después de la administración de una dosis total superior a los 600 mg/m². Es por lo tanto indispensable evaluar la función cardíaca en los pacientes mayores de 40 años antes de administrar antracíclicos. En la práctica se efectúa, antes y durante el seguimiento, un ECG y se mide la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía o ventriculografía isotópica.

La quimioterapia de inducción que se ha mencionado es conocida como el "3 + 7" y comprende 3 días de daunorubicina (60 a 80 mg/m²/día) y 7 días de Ara-C en infusión continua (200 mg/m²/día).

Otros medicamentos citotóxicos también son eficaces y se emplean como complemento de los anteriores y son la mitoxantrona (Novantrone), AMSA, VP16 (Vepeside), la 6-tioguanina o el CCNU.

Resultados: en la actualidad, la tendencia en el tratamiento de las L.A.noL es la de reforzar el tratamiento de inducción de remisión en función de la tolerancia individual. Algunos protocolos administran doble tratamiento de inducción, pero globalmente se puede concluir que la remisión

Material protegido por derechos de autor

completa se puede obtener en el 75% al 90% de los pacientes, 10% mueren por efectos tóxicos y 5% a 15% padecen formas refractarias. Los criterios de mal pronóstico para la obtención de una remisión completa de larga duración son: la edad avanzada, hiperleucocitosis inicial, subtipos M6, M7 de la clasificación F.A.B., formas bifenotípicas, L.A.noL secundarias a síndromes mielodisplásicos, anomalías cariotípicas complejas que involucren principalmente a los cromosamas 5 y 7 y transformaciones agudas de un síndrome mieloproliferativo crónico.

Profilaxis del S.N.C: el compromiso meníngeo en el curso de las L.A.noL es mucho menos frecuente que en la L.A.L. Es más común en las formas hiperleucocitarias y en las LAM-4 y LAM-5 para las cuales es aconsejable profilaxis con qumioterapia intratecal y radioterapia encefálica.

Uso de los factores de crecimiento granulocítico: de introducción reciente, estos factores (G-CSF y GM-CSF) son capaces de estimular la reconstitución mieloide acortando el período de aplasia posquimioterapia o bien reclutando blastos leucémicos durante la administración del tratamiento de inducción de remisión y/o consolidación. El objetivo es el de aumentar el porcentaje de remisiones completas de buena calidad tanto en pacientes jóvenes como en aquellos mayores de 60 años (Tabla 16-8).

Quimioterapia paliativa o abstención de todo tratamiento: el recurso de la quimioterapia no es un imperativo absoluto. Siempre hay que evaluar los beneficios contra los efectos tóxicos en cada uno de los pacientes leucémicos y principalmente en aquellos de edad avanzada. Hay contraindicaciones generales o viscerales para la administración de citotóxicos a dosis altas como la presencia de cardiopatía, neumopatía, hepatopatía, insuficiencia renal, o alteraciones siquiátricas; lo mismo sería la presencia de L.A.noL secundaria a mielodisplasia por la poca posibilidad de obtener una remisión de buena calidad y larga duración. Sin embargo, en estos casos puede existir una clona leucémica sensible a bajas dósis de Ara-C (10 mg/m²/d durante 14 a 21 días cada 3 a 6 semanas) que puede permitirle a un no despreciable 30% de este subgrupo de pacientes, llevar una vida con pocos requerimientos transfusionales y sin infecciones graves durante más o menos un año en promedio.

El ácido todo-transretinoico: es un agente derivado de la vitamina A que induce diferenciación progresiva de las células malignas a granulocitos de morfología anormal pero que han recuperado su programa fisiológico de apoptosis (muerte celular programada) por diferenciación terminal de la clona leucémica. Desafortunadamente este medicamento es activo sólo contra la leucemia aguda promielocítica que representa del 8% a 10% de las L.A.noL del adulto y permite obtener la remisión completa en cerca del 80% de los casos, evitando la aplasia quimio-inducida y la manifestación maximizada de la CID que generalmente acompaña a este tipo de leucemia aguda. Se administra oralmente a dosis de 45 mg/m²/d hasta obtener la remisión completa. Durante su administración se debe vigilar la aparición del síndrome del ácido retinoico, resultado de la proliferación blástica en vías de maduración y que se manifiesta con fiebre, disfunción respiratoria, renal y edema generalizado. Su manejo se hace administrando corticosteroides e iniciando la quimioterapia sistémica. Como este ácido todo-transretinoico es insuficiente para mantener la remisión, es necesario consolidar con quimioterapia sistémica (antracíclico) y según sea el caso, trasplante de médula ósea.

Autor	Tratamiento	Edad	% RC a % A	% muertes tóxicas
Wolff	DNR/ADAC	38	49	5
Champlin	DNR/ADAC	47	32	6
Cassileth	AMSA/ADAC	44	12	
Mayer	ADAC	43	38	5

***Tabla 16-8** Resultados de tratamiento.*

Material protegido por derechos de autor

El trióxido de arsénico (As_2O_3): los arsénicos se encuentran en el ambiente como contaminantes. En oposición a los efectos del ácido retinoico sobre la diferenciación terminal de los promielocitos leucémicos, el trióxido de arsénico actúa induciendo apoptosis por mecanismos de injuria oxidativa mediados por el peróxido de hidrógeno. Las investigaciones más recientes sugieren que el ácido todo-retinoico y el trióxido de arsénico pueden interactuar sinergísticamente, porque este último agente disminuye los niveles de *pml/rar alpha* y por lo tanto potencia la actividad del retinoide.

Terapia posremisión completa

Clásicamente el tratamiento del mantenimiento de la remisión completa comprende varios cursos de consolidación, mantenimiento y cursos de reinducción intercalados durante un período de 2 a 3 años. Dichos tratamientos de consolidación y de reinducción consisten en la administración de medicamentos quimioterapéuticos a dosis intermedias que inducen neutropenias transitorias que implican vigilancia clínica y de laboratorio con el fin de detectar oportunamente los problemas transfusionales y/o infecciosos. Durante estos períodos de aplasia puede administrarse antibióticos orales de amplio espectro.

La tendencia actual (Tabla 16-9) es la realización de intensificaciones terapéuticas intensivas administradas precozmente, en los dos a tres primeros meses después de la obtención de la remisión completa, con el fin obtener (todavía no demostrado) una duración más prolongada de la remisión completa obtenida inicialmente. Desafortunadamente con las diferentes modalidades actuales de quimioterapia, las recaídas son frecuentes y la curación sólo es posible en un 35% promedio de los pacientes con L.A.noL con edades entre los 15 y 65 años.

En los pacientes jóvenes menores de 45 años que tienen un donante intrafamiliar HLA idéntico, el **trasplante de médula ósea** es una terapia antileucémica de consolidación muy efectiva porque puede estar reflejando el impacto tanto de las altas dosis de quimioterapia utilizadas en el condicionamiento pretrasplante como también de los diversos mecanismos mediados inmunológicamente (enfermedad injerto contra huésped, reversión de recaída por células inmunes administradas postrasplante).

En la tabla 16-10, se comparan los resultados del trasplante de médula ósea en el tratamiento de las L.A.noL. Los resultados son mejores cuando el procedimiento se realiza durante la remisión de la enfermedad, momento en el que la enfermedad residual es mínima y los pacientes están en relativamente buenas condiciones generales.

En pacientes jóvenes con L.A.noL. el trasplante se recomienda en la primera remisón completa, aunque los resultados revelen que no hay una franca diferencia con respecto a la quimioterapia intensiva. Aquí, otros factores a tener en cuenta para un trasplante temprano serían el tener un cariotipo de mal pronóstico o una leucemia secundaria (Figura 16-7).

Con respecto al tipo de trasplante, en caso de ausencia de donante intrafamiliar o edad por encima de los 45 años, el T.M.O. autólogo cada día se explora como otra posibilidad. Entre sus ventajas se enumeran, entre otras, sus efectos secundarios más tolerables, la ausencia de enfermedad injerto contra huesped y entre sus desventajas, la posibilidad de reinfundir algunas células leucémicas residuales que serían las responsables de las recaídas. Diferentes protocolos de purga de estas células residuales posiblemente garanticen remisiones prolongadas. Mejores técnicas de estimulación inmunológica postrasplante pueden aumentar los beneficios de esta terapia antileucémica. Dadas las limitaciones de la terapia estándar antileucémica se

Citogenética[1]	Otros factores de riesgo	Tratamiento
Riesgo bajo	Ausentes	Altas dosis Ara-C
Riesgo intermedio	Ausentes/presentes	Altas dosis Ara.C vs TMO[2]
Riesgo alto	Ausentes/presentes	TMO

1. Riesgo bajo: t(8;21), inv (16). Intermedio: t(15;17) y normales. Alto: 11q23, trisomía 8, inv(3), del5/5q- o 7/q-. 2.TMO: trasplante de médula ósea.

Tabla 16-9. *Tratamiento posremisión en la L.A.noL.*

Material protegido por derechos de autor

	Sobrevida > 3 años, %		
	Alo T.M.O	Auto T.M.O	Quimioterapia
1a. remisión	30 a 70	30 a 60	20 a 50
2a. remisión o recaída temprana	30 a 50	20 a 40	< 10
3a. remisión o recaída	10 a 30	20	0

Tabla 16-10. *Comparación de* ***resultados entre el T.M.O. y la quimioterapia en las L.A.NoL.***

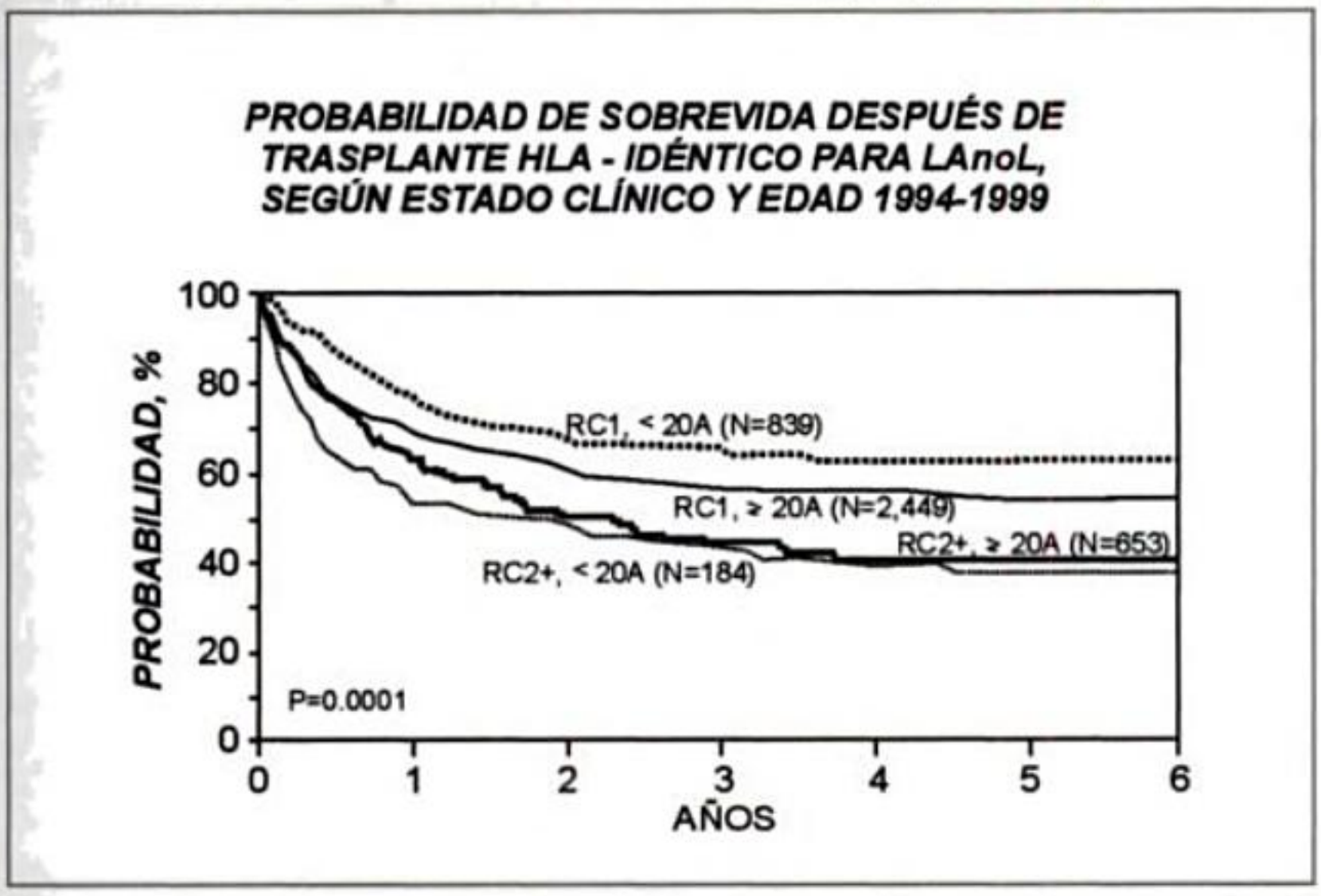


Figura 16-7 (Tomado ***del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)***

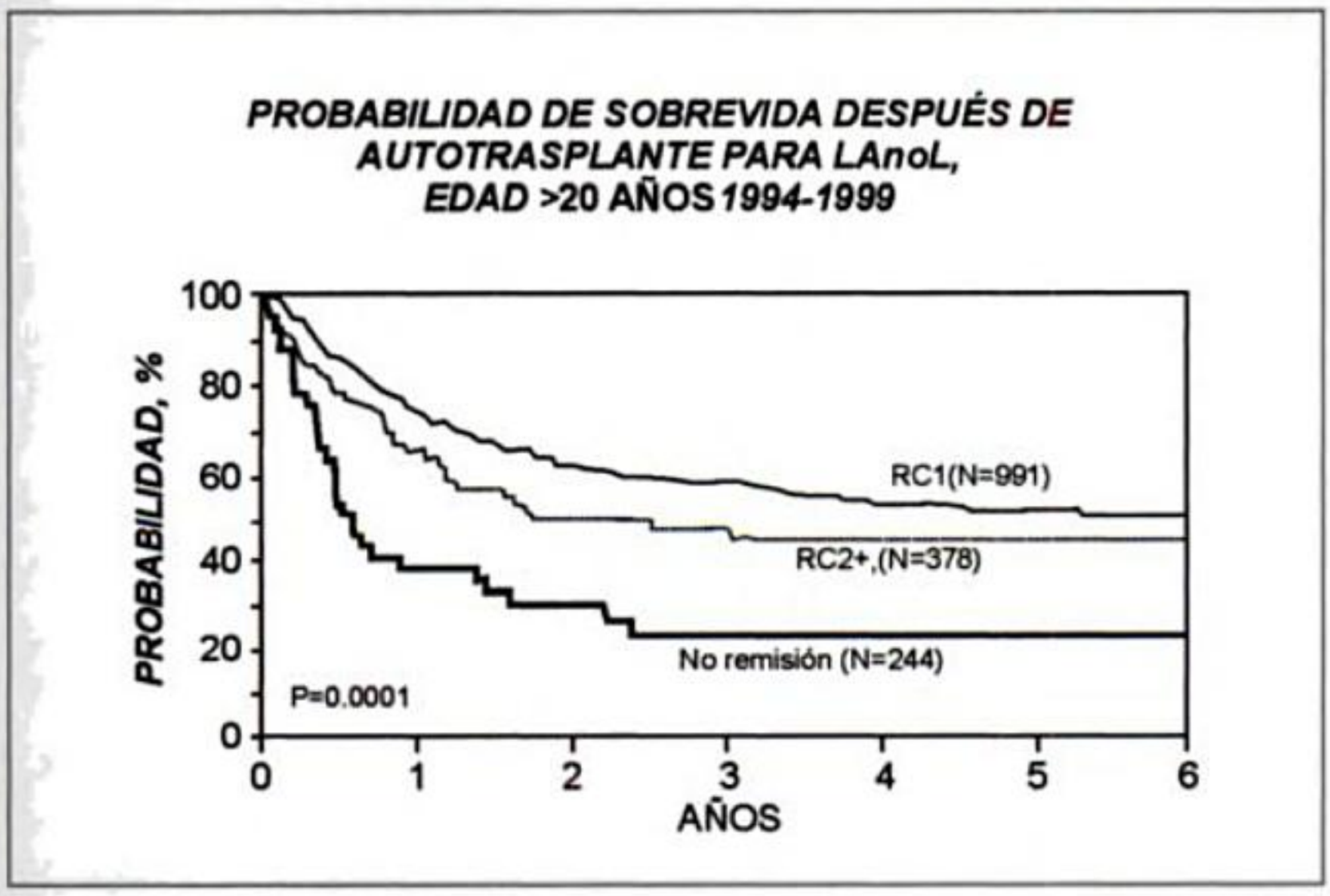


Figura 16-8 (Tomado ***del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)***

Material protegido por derechos de autor

ha propuesto recientemente, con cierta esperanza, tratamiento con anticuerpos monoclonales (inmunoterapia pasiva) y también vacunas antitumorales (Figura 16-8).

LECTURAS RECOMENDADAS

Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The Impact of All-*trans*-Retinoic Acid on the Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia. Blood 1998; 91: 3093 - 3102.

Bishop J. The treatment of Adult Acute Myeloid Leukemia. Semin Oncol 1997; 24: 57-69.

Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation in the Manegement of the Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med 1998; 339: 1649 - 1656.

Cuéllar AF, Karduss UA, Gómez WR. Leucemia aguda no linfoblástica (LAnoL) en adultos: sobrevida a 10 años de pacientes tratados con PAO. Acta Med Col 1994; 19 (supl 1): 228.

Gallagher RE. Arsenic-New Life for an Old Potion. N Engl J Med 1998; 339:1389 - 1391.

Gorin NC. Autologous Stem Cell Transplantation in Acute Lymphocytic Leukemia.

Morley A. Quantifying Leukemia. N Engl J Med 1998; 339: 627 - 629.

Material protegido por derechos de autor

Leucemia mieloide crónica (LMC)

17

Dr. Francisco Cuéllar ***Ambrosi***

Es clásico, en Hematología, **asociar a las leucemias** agudas con un curso rápido y fatal y a **las crónicas** con una sobrevida usualmente prolongada. **La quimioterapia** ha cambiado **el panorama. Se puede** curar tanto la leucemia aguda como **la crónica con** la combinación de inhibidores de la tirosina quinasa, agentes quimioterapéuticos, inmunomoduladores y trasplante hematopoyético.

La leucemia mieloide **crónica (LMC), ligada** secuencialmente al tratamiento con **el busulfán, la** hidroxiúrea y el interferón **con los que se ha alcanzado** sobrevidas **con buena calidad de vida pero** que, poco han prolongado **la vida de los pacientes** afectos de este síndrome **mieloproliferativo crónico.** Paralelamente, **la leucemia linfoide crónica** (LLC) depende para su control del clorambucil que, a un costo bajo, reduce **la** hiperlinfocitosis **pero** tiene poco papel en **las formas graves de la enfermedad.** En estas fases **de la enfermedad, la fludarabina,** el antiCD20 (rituximab), los análogos **de las** purinas (2-CDA) y más recientemente el **antiCD52** (alemtuzumab) juegan papeles alentadores **en el** manejo de esta leucemia.

Los progresos, pues, **son el fruto del trasplante** hematopoyético y de **la aparición de nuevos medicamentos** que **actúan a nivel molecular. En** efecto, el trasplante **cura al 60% de los pacientes** con LMC, el problema **es el tener un donante HLA** idéntico en la familia. **Hay alrededor de una decena** de medicamentos **activos contra la LMC pero, las** curvas de sobrevida son **vecinas y, en general, no** producen alteración de la anomalía cromosómica y la transformación aguda **terminal ocurre entre 3** a 5 años después del diagnóstico. El interferón y más recientemente **el** inhibidor **de la tirosina quinasa,** imatinib o STI571, son drogas que permiten la normalización del cariotipo y la **desaparición de gen BCR/ABL.**

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la proliferación sanguínea de células granulocíticas como resultado de la transformación maligna de la stem cell hematopoyética pluripotente. En efecto, el marcador citogenético específico, el cromosoma Philadelfia y el gen de fusión que lo origina BCR/ABL, se encuentran en todas las líneas mieloides y linfoides. Se puede manifestar a cualquier edad, pero en nuestro medio ocurre principalmente entre los 30 y los 40 años. Es una afección adquirida, favorecida por las radiaciones ionizantes, en ocaciones por los derivados del benzeno y últimamente ligada al tabaquismo. El cromosoma Philadelfia {translocación t(9;22) (q34;q11)} es una anomalía citogenética adquirida que puede aparecer muchos años antes de que se efectúe el diagnóstico. El evento clave es el paso de un oncogén (c-abl) situado en el cromosoma 9 al cromosoma 22 (en la región bcr). Este oncogén que tiene actividad tirosina quinasa está involucrado en la división celular descontrolada.

Clínica

Los signos clínicos son escasos. El diagnóstico se efectúa frecuentemente al encontrar un hemograma rutinario patológico o tardíamente después de una complicación (infección, hemorragia, trombosis, ataque de gota).

Al examen, la esplenomegalia se detecta en el 95% de los casos, es moderada y en ocaciones dolorosa. Las adenopatias son excepcionales en la fase crónica, pero se pueden encontrar en la fase blástica junto con hepatomegalia y tumoraciones leucémicas en la piel o en las meninges (Tabla 17-1).

Material protegido por derechos de autor

Iniciales	*Ausencia de cromosoma Ph'+* en LMC Ph'+ edad avanzada tamaño del bazo trombocitosis intensa (>700.000/µl) % de blastos en sangre periférica anomalias citogenéticas adicionales en pacientes jóvenes(1) además de los anteriores sexo masculino presencia de anemia
Evolutivos	ausencia de respuesta al Interferón y/o imatinib
(1) candidatos a trasplante hematopoyético	

Tabla 17-1. *Factores de mal pronóstico.*

Laboratorio

El diagnóstico de la LMC se basa simplemente en los datos del hemograma que generalmente revela leucocitosis > 100.000/mm³ en el 90% de los casos. El recuento diferencial revela granulocitosis con mielemia sin hiatus (presencia de mielocitos, promielocitos, metamielocitos). Los eritrocitos son normales y las plaquetas pueden estar aumentadas.

El mielograma revela panmielosis y la biopsia puede mostrar diferentes grados de mielofibrosis. Una vez se instala la transformación aguda el hemograma empieza a mostrar anemia, trombocitopenia y una empeoración de la hiperleucocitosis que se hace ahora a expensas de células blásticas. En los casos raros de LMC con cromosoma Philadelphia negativo se puede poner en evidencia el transtorno molecular que se conoce como BCR-ABL.

Diagnóstico diferencial

Los elementos que permiten sustentar el diagnóstico de LMC son la presencia del cromosoma Philadelphia y la positividad de las fosfatasas alcalinas leucocitarias.

Es necesario, en el estudio diferencial, distinguir a las leucocitosis reactivas, a las otras enfermedades mieloproliferativas (mielofibrosis primaria, trombocitosis esencial, policitemia rubra vera), a las formas proliferativas de algunos sindromes mielodisplásicos (leucemia mielomonocítica crónica) y por supuesto, a las leucosis agudas.

Evolución (Tabla 17-2)

Se efectúa en tres fases: una fase mielocitaria crónica, una fase de aceleración y una fase de transformación aguda terminal. Dicha evolución depende de ciertos factores pronósticos pero incuestionablemente ocurre en el plazo de 3 a 4 años. La fase terminal es poco sensible al tratamiento y una vez se inicia la muerte sobreviene en 3 a 6 meses. En los dos primeros años después del diagnóstico, 5% a 10% de los pacientes entrarán anualmente en crisis blástica. En los años siguientes, la rata de progresión aumenta a 20% y 25%. Antes de la crisis blástica, 40% a 70% de los pacientes pasarán por una fase transitoria acelerada que dura de 4 a 6 meses. Una vez aparece la fase acelerada o sobreviene la crisis blástica, el éxito de cualquier terapia cae dramáticamente (Tabla 17-3).

Clasificación según la fase evolutiva de la enfermedad	Sobrevida media
1. Fase crónica	5 a 7 años (1)
2. Fase acelerada: presencia de uno o más de los siguientes: fiebre y/o diaforesis(>1 mes); dolores óseos, esplenomegalia o leucocitosis progresiva y resistente al tratamiento; 6-15% de blastos en SP o 10 a 20% en MO; nuevas alteraciones citogenéticas.	12 a 16 meses
3. Fase blástica, presencia de uno de los siguientes: >20% de blás tos en SP o MO; > 30% de blastos + promielocitos en SP o >50% en MO; infiltración blástica extramedular.	5 a 6 meses
(1) dependiendo del tratamiento empleado.	

Tabla 17-2.

Material protegido por derechos de autor

Indice de Sokal se calcula a partir de la fórmula: EXP [0.0116 (edad - 43.4) + 0.0345 (bazo cm RCI-7.51) + 0.188 (plaquetas/700)^2 - 0563) + 0.0887 (% blastos en SP -2.1)]

Riesgo relativo	Grupos pronósticos	Incidencia	Sobrevida (1)
< 0.8	*Bajo riesgo*	45%	5 años
0.8 - 1.2	*Intermedio*	44%	4 años
> 1.2	*Alto*	11%	2.5 años

(1) pacientes tratados con busulfán

Tabla 17-3.

Con la introducción **del STI571 (imatinib), un** inhibidor de la actividad **de tirosina quinasa, han** aparecido nuevas esperanzas para el tratamiento de esta hemopatía **maligna, pero el único tratamiento** curativo es **el trasplante alogénico de** médula ósea siempre y cuando **se tenga un donante** HLA idéntico en **la familia y la edad esté por** debajo de los 60 años. **Para mejorar la sobrevida** de los pacientes con **LMC no trasplantables se ha** intentado eliminar el cromosoma Philadelphia con la combinación de quimioterapia, **imatinib y autotrasplante** hematopoyético.

Tratamiento (Figura **17-1)**

1. Monoterapia: aunque **la LMC puede tener un** curso prolongado, **se considera una enfermedad** letal con la **terapia convencional. Durante** la fase crónica los sítomas **generales, la leucocitosis** y la esplenomegalia se pueden controlar con hidroxiúrea o busulfán. **Desafortunadamente** estos agentes **quimioterapéuticos son incapaces** de erradicar **la enfermedad o retardar la** transformación **blástica final.**
2. El interferón alfa recombinante **a una dósis de 5** millones de UL/m^2 **diario o intermitente puede** producir respuesta **hematológica en 1 a 3 meses** y desaparición **de la anormalidad cromosómica** en 6 a 12 **meses. Los mejores resultados** se han observado con **el inicio temprano del** interferón y asociado a **hidroxiúrea o citosina de** arabinósido. Tiene también utilidad en **el manejo** de las recaídas postrasplante de médula **ósea.** Se estudian otras **formas de interferón que** tengan vida media **más prolongadas y menos** efectos colaterales.
3. El imatibib o STI571 **en poco tiempo ha llegado a convertirse en el *gold standard* en el tratamiento de la LMC, ver algoritmo de tratamiento más adelante. El STI571 es un potente inhibidor competitivo de las tirosina quinasas asociadas con el ABL, el C-kit, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el ARG, impidiendo la interacción del ATP con estas proteínas, inhibiendo así, su fosforilación y la activación de la cascada de estas proteínas. Con una dosis de 400 mg al día se logra, en cuestión de semanas, remisión hematológica, y en los primeros 6 meses remisión citogenética y molecular, haciendo difícil, en el momento actual, la selección del mejor tratamiento pos-imatinib. Este tratamiento no está libre de efectos secundarios a nivel hematológico ni tampoco sistémico, que frecuentemente responden a reducción o suspensión del tratamiento.**
4. **El trasplante de médula ósea: la curación de la LMC se obtiene actualmente en un 60% de los pacientes alotrasplantados en la fase crónica de la enfermedad. Este tratamiento puede conllevar secuelas que es necesario mencionar brevemente. La más importante de ellas por sus efectos a largo plazo es la llamada enfermedad injerto contra huesped que se presenta hasta en un 20% de los pacientes que sobreviven y afecta a los ojos y a la boca, menos frecuente a los músculos y piel y más raramente al hígado. Su tratamiento se efectúa con inmunosupresores que aumentan por lo tanto el riesgo de infección. Otras secuelas son la esterilidad, problemas de crecimiento en los niños y endocrinopatías tiroideas principalmente (Figura 17-2). Estas complicaciones bien manejadas no impiden a los pacientes llevar una vida normal después de dos años de tratamiento.**

Material protegido por derechos de autor

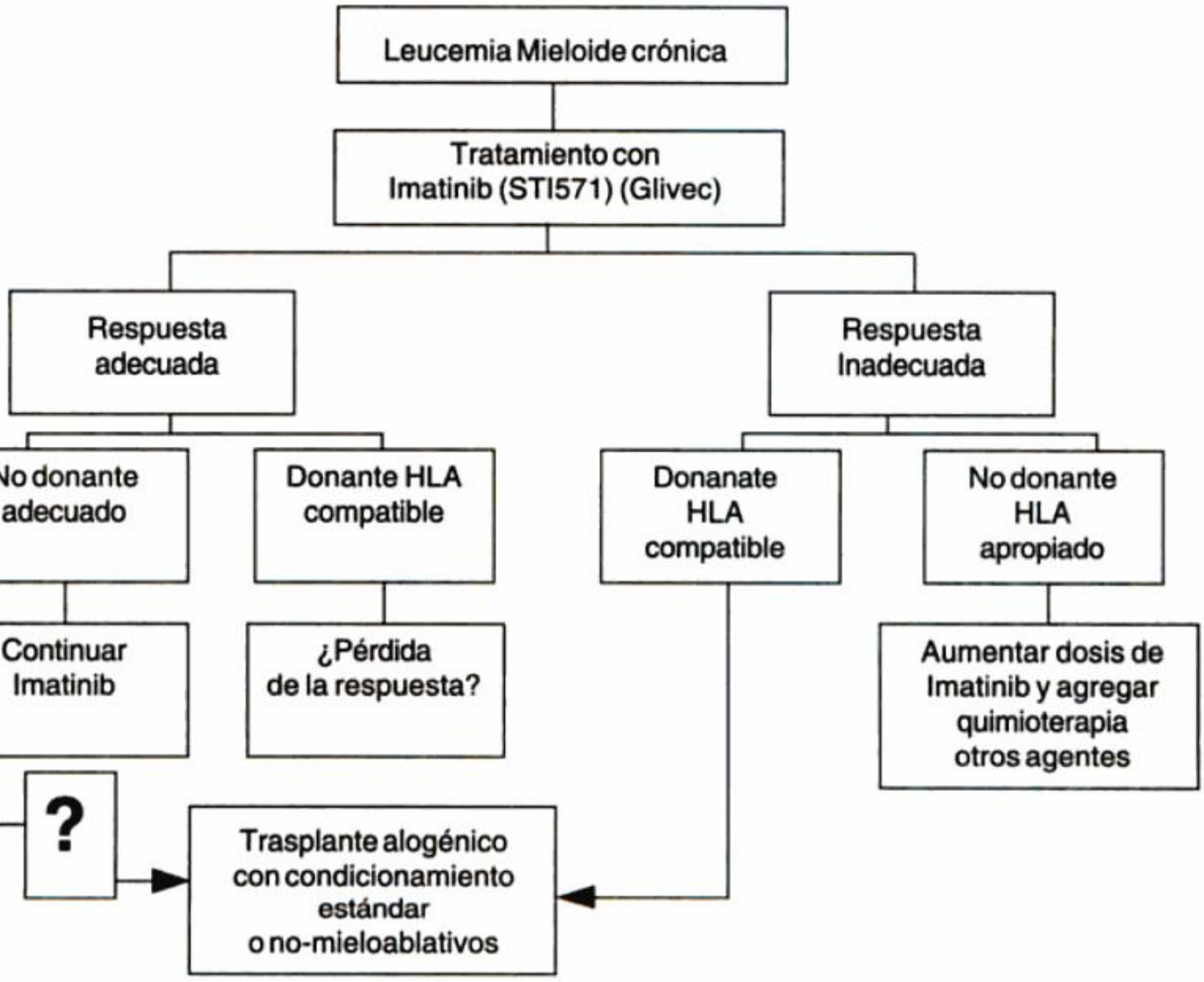


Figura 17-1.

PROBABILIDAD DE SOBREVIDA DESPUÉS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO PARA LMC EN FASE CRÓNICA POR TIPO DE DONANTE Y DURACIÓN DE ENFERMEDAD, 1994-1999

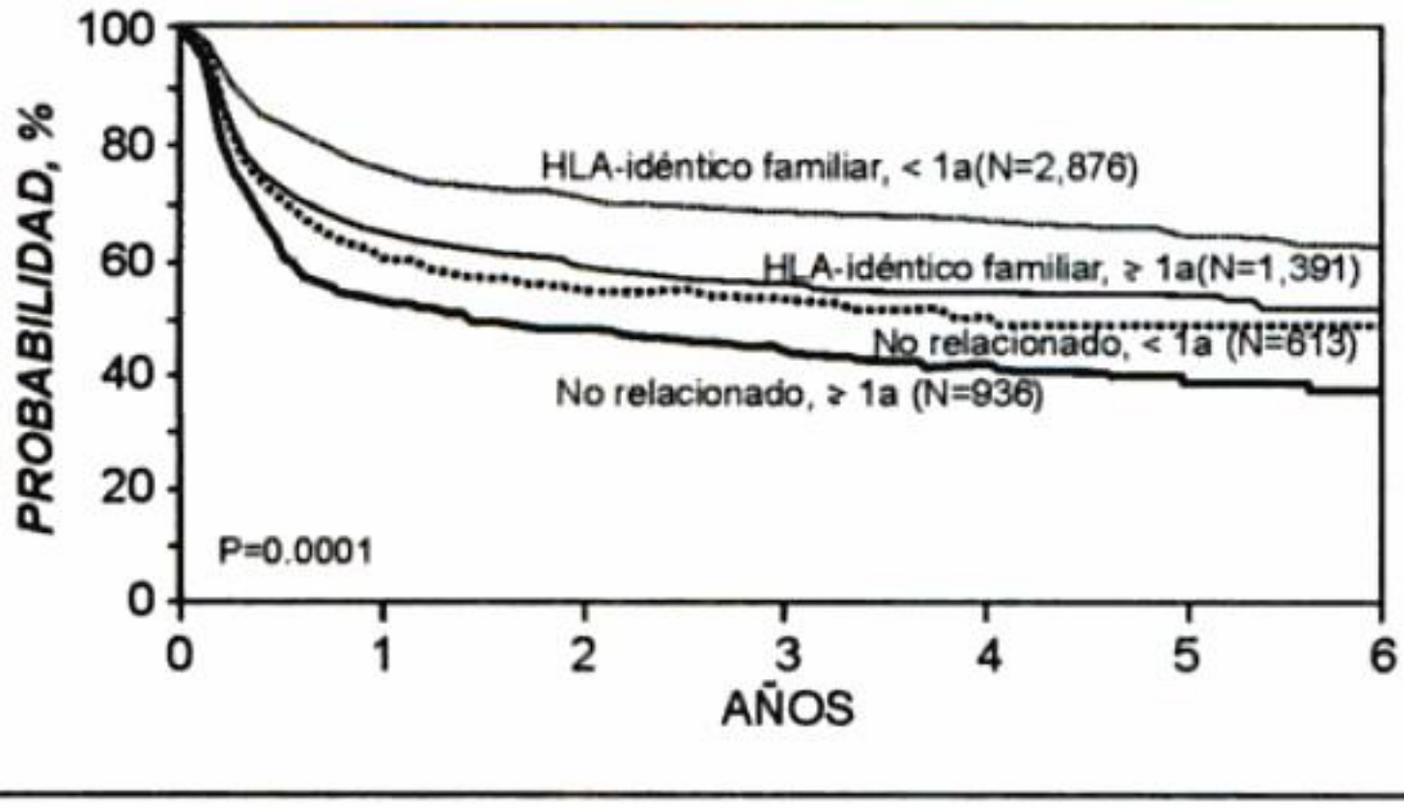


Figura 17-2. *(Tomado del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)*

Material protegido por derechos de autor

LECTURAS RECOMENDADAS

Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. Blood 2001; 98: 2039-2042.

Jonasch E, Haluska FG. Interferon in Oncological Practice: Review of Interferon Biology, Clinical Applications, and Toxicities. The Oncologist 2001; 6: 34-55.

O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2003; 348: 994-1004.

Or R, Shapira MY, Resnick I, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. Blood 2003; 101: 441-445.

Peggs K, Mackinnon S. Imatinib Mesylate -The New Gold Standard for Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2003; 348: 1048-1050.

Material protegido por derechos de autor

Leucemia linfoide crónica

18

Dr. Francisco Cuéllar A.

La leucemia linfoide crónica (LLC) es una proliferación de linfocitos B pequeños aparentemente maduros pero inmunológicamente inmaduros que expresan altos niveles de proteínas antiapoptóticas BCL-2 y BCL-XD y bajos niveles de la proteína proapoptótica BAX. Se presenta en personas de más de 50 años y generalmente sigue un curso lento. Representa alrededor de un 30% de las leucemias. Se caracteriza por adenopatías asociadas a esplenomegalia y ocasionalmente a hepatomegalia. En el estudio de sangre periférica se observa una linfocitosis monoclonal, en la médula ósea infiltración linfocitaria y la electroforesis de proteínas revela casi siempre hipogammaglobulinemia. La evaluación inicial permite su clasificación en los estadíos de Binet o en los de Rai. En ambas clasificaciones, los estadios iniciales no necesitan tratamiento (Tabla 18-1).

Epidemiología

La LLC ocurre típicamente en pacientes mayores de 50 años pero se puede observar en 10% de los casos en pacientes menores de 40 años. En los Estados Unidos se diagnostican 10.000 casos nuevos al año, en el Japón y países orientales es menos frecuente. No se conoce su etiología.

Diagnóstico

Signos clínicos: en el 80% de los casos se encuentran adenopatías de tamaño variable que en ocasiones pueden producir compresión de órganos. Se localizan de preferencia en el cuello y las axilas y son más raras en las ingles o las epitrocleares.

La esplenomegalia se encuentra en un 50 a 75% de los casos y en general es mínima. Se puede encontrar hepatomegalia pero casi siempre está

Sistema	Estadio	Criterios
Rai	0	Linfocitosis aislada
	I	Adenopatías
	II	Hepatomegalia y/o esplenomegalia
	III	Anemia (Hb < 11 g%)
	IV	Trombocitopenia (plaquetas < 100.000)
Binet	A	<3 áreas ganglionares afectadas(1) sin anemia o trombocitopenia.
	B	>3 áreas ganglionares afectadas sin anemia o trombocitopenia
	C	Anemia (Hb<10 g%) y/o trombocitopenia (<100.000/µl)

(1) Esta clasificación considera 5 áreas linfoides: ganglios laterocervicales, supraclaviculaes, axilares, inguinales, hepatomegalia y esplenomegalia.

Tabla 18-1. *Estadios.*

Material protegido por derechos de autor

precedida por la esplenomegalia. Los otros órganos pueden ser infiltrados por los linfocitos maduros: el pulmón, el tubo digestivo, el riñón y menos frecuentemente el sistema nervioso **central o la piel.**

El laboratorio: el diagnóstico de la LLC necesita de la demostración de **una linfocitosis periférica** monoclonal y de la infiltración **medular por esos** linfocitos.

En el **hemograma** hay **linfocitosis absoluta casi** siempre alrededor de los **10.000/mm³, pero la persistencia** por encima de los 5.000 **puede facilitar el** diagnóstico. En los estadíos iniciales los granulocitos son normales. En el **15% de los casos se encuentra** anemia normocítica **de causa multifactorial,** hiperesplenismo y/o hemólisis autoinmune (20% de los casos) y/o **insuficiencia medular. La** trombocitopenia se puede encontrar también en un 15% de los casos con las **mismas consideraciones** causales de la anemia. En los estadios **terminales hay pancitopenia como consecuencia de la infiltración medular de los linfocitos monoclonales.**

En el mielograma se observa la infiltración por linfocitos maduros pequeños y puede existir una discordancia entre la linfocitosis periférica y el infiltrado medular. La biopsia medular puede ser de utilidad pronóstica de acuerdo a los diferentes patrones de infiltración neoplásica.

La evolución inmunológica incluirá una prueba de Coombs, una electroforesis de proteínas en búsqueda de una hipogammaglobulinemia o la presencia de una paraproteína monoclonal tipo IgM. La tipificación inmunológica de los linfocitos revelará que su origen es B en el 95% de los casos con la presencia de una Ig de membrana. El restante 5% será de origen T (Tabla 18-2).

Diagnóstico diferencial

Se deberá efectuar con las siguientes entidades: a) la leucemia prolinfocítica de forma subaguda y caracterizada por esplenomegalia importante,

Características	Comentario
CD19	Positivo
CD20	Débil. Más intenso en otros SLPC-B
CD22	Débil o negativo
CD5	Positivo. Permite el Dx diferencial con otros SLPC-B, excepto el LCM.
CD23	Positivo. Dx diferencial con LCM
sIg	Expresión IgM e IgD débil en la superficie.
CD79b	Negativo, Dx diferencial con otros SLPC-B
FMC7	Característico de la transformación a leucemia prolinfocítica B
Del 13(q 12-14)	Alteración más frecuente (hasta en un 50% cuando se emplean ténicas de FISH) se asocia a pronóstico favorable (>10 años) cuando es la única alteración citogenética.
Del 11q23	Presente hasta en un 20% de los pacientes jóvenes con adenopatías voluminosas. Posible relación con el gen ATM. Valor pronóstico adverso independiente.
Trisomia 12	20%. No parece modificar pronóstico.
Del (17p)	Valor pronóstico adverso
Del (6q)	Se asocia a tranformación prolinfocítica.
Mutación de las regiones variables del gen de las IgV	Permite diferenciar 2 formas: a. Ausencia de mutaciones IgV, probable origen en linfocitos pre-germinales. Valor pronóstico adverso. b. Mutaciones hipersomáticas en los genes IgV, probable origen el linfocitos posgerminales (memoria) y se asocia a mejor pronóstico.

SLPC-B= Síndrome **linfoproliferativo crónico B.Ig= inmunoglobulinas. LCM= linfoma de células del** manto.

***Tabla 18-2.** Fenotipo, citogenética y alteraciones moleculares.*

Material protegido por derechos de autor

linfocitosis de aspecto citológico diferente y evolución desfavorable. b) La leucemia de células peludas caracterizada por pancitopenia, esplenomegalia y linfocitos con citoplasma redundante. c) La enfermedad de Waldenström con proliferación linfoplasmocitaria y presencia de una inmunoglobulina monoclonal tipo IgM. d) Linfoma en fase leucémica.

Estadio clínico

Es importante para determinar el tratamiento y el pronóstico. Hay dos clasificaciones, la de Rai que clasifica a los pacientes en cinco estadios (0 a 4) cada uno de evolución y pronóstico diferente, y la otra es la de Binet que es la más utilizada actualmente y que se basa en tres estadios. (Tabla 18-3).

Factores pronósticos (Tabla 18-3).

Evolución de la LLC

En los estadios iniciales de la LLC la evolución es lenta y no produce problemas especiales. Pueden, sin embargo, ocurrir ciertas complicaciones como: 1) la infección secundaria a la hipogammaglobulinemia y/o la neutropenia por invasión medular; 2) ocurrencia de una segunda neoplasia, frecuentemente relacionada con la piel o, 3) la aparición de un síndrome de Richter caracterizado por la aparición de compromiso del estado general, fiebre y aumento del tamaño de los ganglios, todo lo cual anuncia la transformación de la LLC a un estado linfoproliferativo agresivo con una sobrevida muy corta; 4) pancitopenia por invasión medular; 5) anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombocitopénica también de características autoinmunes.

Tratamiento

Hay diferentes opciones: a) observación, principalmente en el estadio A de Binet; b) los corticosteroides son útiles en el manejo de la anemia hemolítica o púrpura trombocitopénica autoinmunes. Se adminstran a dosis de 2 mg/kg/d y se disminuyen lentamente en el curso de 4 a 6 semanas; c) los agentes alquilantes tales como la ciclofosfamida y el clorambucil se utilizan en el control de esta entidad desde 1.952. El más utilizado es éste último a dosis de 0.08 a 0.2 mg/kg/d, ó a dosis de 0.4 a 0.8 mg/kg durante cuatro días. Se prefiere a la ciclofosfamida porque produce menos alopecia y menos cistitis hemorrágica; d). la poliquimioterapia con COP (ciclofosfamida, oncovin, prednisona) o

Factor		Sobrevida media
Global		9 a 10 años
Estadío clínico		
Binet A		14 años
Binet B		5 años
Binet C		2.5 años
Rai	Riesgo bajo (0)	14.5 años
	Riesgo intermedio (I+II)	7.5 años
	Riesgo alto (III+IV)	2.5 años
Infiltración medular		
Patrón difuso BxMO		3 a 4 años
Tiempo duplicación linfoide <12 meses		6 años
Citogenética adversa		
Del (11q)		6.5 años
Del (17p)		2.6 años
β2-microglobulina elevada		
pacientes riesgo intermedio Rai		4.5 años
pacientes alto riesgo Rai		1.4 años
Nivel de CD23 soluble elevado		Pronóstico desfavorable
Mutación IgV/expresión CD38		
no mutación/CD38>30%		Pronóstico desfavorable

Tabla 18-3. *Factores pronósticos.*

Material protegido por derechos de autor

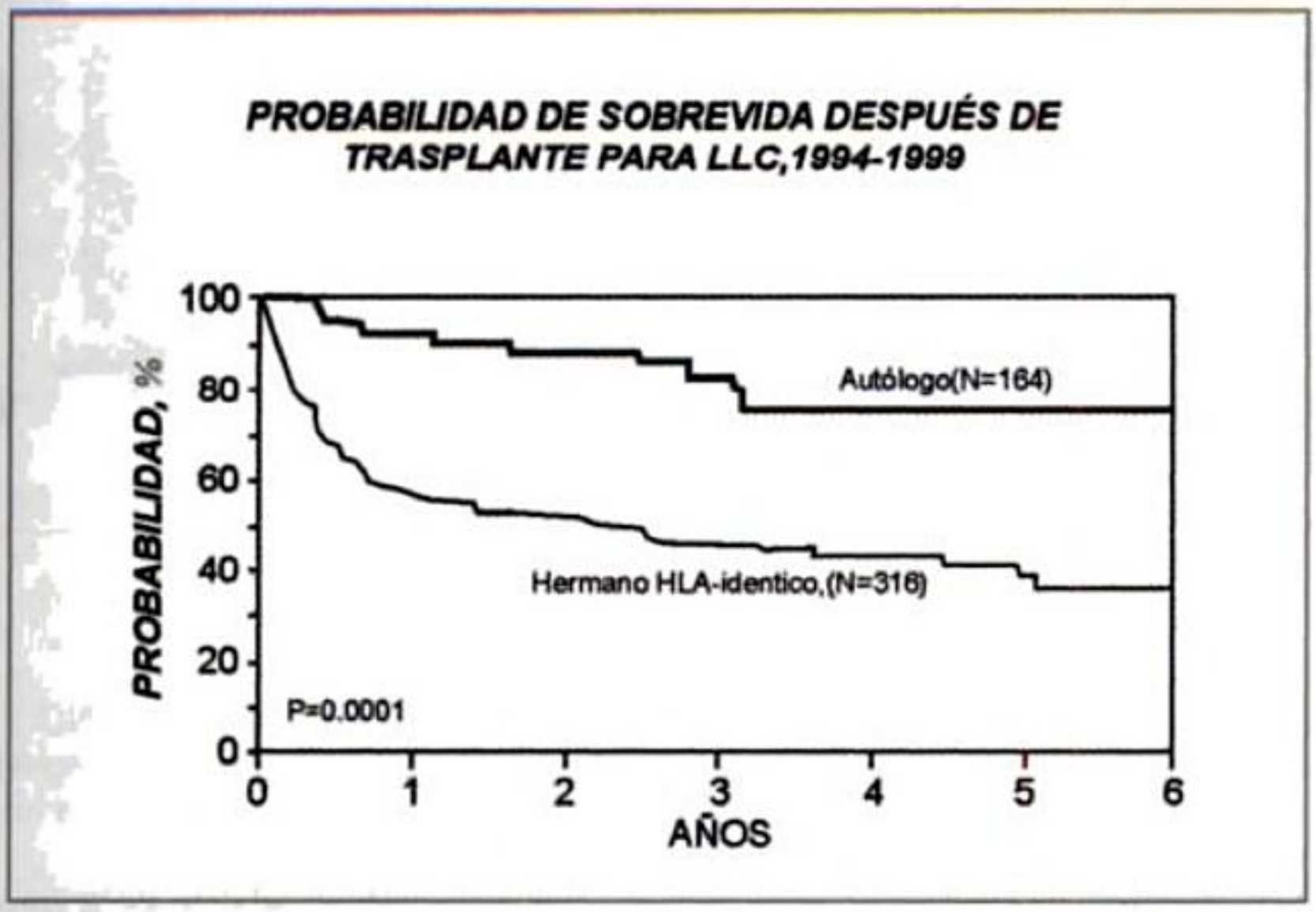


*figura 18-1. (Tomado del **IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002**)*

CHOP esquema que **incluye a las mismas moléculas anteriores más un antracíclico; e) la fludarabina, análogo de la adenosina monofosfato ha demostrado gran eficacia en el control de esta neoplasia linfoproliferativa; f) otros agentes como la deoxicoformicina, un inhibidor de la enzima adenosina deaminasa y la 2-clorodeoxiadenosina (2CDA), un análogo de las purinas, han sido incorporados recientemente al armamentario terapéutico útil en la LLC; g) la radioterapia locorregional para control de masa tumoral principalmente compresiva; h) la esplenectomía preconizada por muchos investigadores para manejo principalmente de citopenias y ahorro de quimioterapia. I) se investiga la eficacia de anticuerpos monoclonales como el rituximab (anti CD20) el alemtuzumab (Campath-1H) en el contexto no sólo del trasplante hematopoyético auto y alogénico en paciente jóvenes, sino también en el manejo de pacientes no trasplantables y con múltiples factores complicantes.**

El trasplante tanto **autólogo como alogénico se recomienda en pacientes jóvenes con riesgo alto de progresión de la enfermedad. Como se observa en la gráfica correspondiente se obtienen remisiones prolongadas en sustancial número de pacientes. Dados los progresos en el cuidado de los pacientes y el advenimiento de nuevos tratamiento preparativos, las indicaciones pueden incluir pacientes mayores con factores de mal pronóstico arriba señalados pero en buen estado clínico general (Figura 18-1).**

LECTURAS RECOMENDADAS

Aksentijevich I, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia: advances in biology and therapeutics. Curr Opin Oncol. 2003; 15: 16-22.

Cheson BD, Bennet JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revisited guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996; 87: 4990

Dreger P, Montserrat E. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2002; 16: 985-992.

Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone L, et al. Clinical characteristics and outcomes of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. Blood 1999; 94: 448 -454.

van Besien K, Keralavarma B, Devine S, Stock W. Allogeneic and autologous transplantation for chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2001; 15: 1317-1325.

Wan Ch, Amato D, Rabah R, Zheng J, Fernandez B. Differentiation of monoclonal B lymphocytosis of undetermined significance (MLUS) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with weal CD5 expression from CD5- CLL. Leukemia Res. 2002; 26: 1125-1129.

Material protegido por derechos de autor

Linfomas no Hodgkin

19

Dr. Amado J. Karduss Urueta

Definición

Se agrupan bajo el término de linfomas no Hodgkin a un conjunto de diferentes neoplasias derivadas de las células linfoides B y T. Dado que se trata en realidad de distintos tumores reunidos bajo una misma denominación existe una gran heterogeneidad en cuanto a su epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas, evolución y respuesta al tratamiento.

Epidemiología

La incidencia mundial de los linfomas varía mucho dependiendo del área geográfica estudiada. En los Estados Unidos de América se diagnostican 7 casos nuevos por 100.000 habitantes por año y ocupa la sexta causa de muerte por cáncer en esta nación, por el contrario, en países como Polonia la incidencia anual es de sólo 1 por 100.000. Existen igualmente diferencias geográficas en la frecuencia y distribución de varios de los tipos histológicos; en Norteamérica predominan los Linfomas foliculares y difusos de extirpe B mientras que éstos son raros en China e India. En Japón y las islas del Caribe son muy importantes los Linfomas de origen T asociados al retrovirus HTLV-I.

No se cuenta con estudios nacionales acerca del comportamiento de esta neoplasia, pero en Antioquia y su área de influencia predominan los Linfomas difusos de célula grande y los de inmunofenotipo B.

Los linfomas ocurren con una frecuencia similar en hombres y mujeres, tienen un primer pico de aparición en la preadolescencia y luego un incremento logarítmico con la edad. Los Linfomas que se presentan en la niñez son todos de un comportamiento biológico y clínico muy agresivo.

La pandemia del SIDA ha aumentado la aparición de Linfoma primario del SNC y la de los linfomas B de alto grado de malignidad en los grupos poblacionales en riesgo de infección por este virus.

Es llamativa la relativa baja frecuencia de Linfoma T asociado al HTLV I en nuestro medio a pesar de ser la costa pacífica colombiana una zona de alta prevalencia de esta infección.

Etiología

La génesis de los linfomas se ha asociado a: infecciones virales y bacterianas, enfermedades autoinmunes, estimulación antigénica crónica, inmunodeficiencias hereditarias y adquiridas , exposición a ciertos fármacos y químicos y a radiación ionizante.

Sin embargo, la relación más estudiada es la existente entre algunos agentes infecciosos y la producción de ciertos tipos histológicos de Linfoma. Así el virus de Epstein Barr está implicado en la etiopatogenia del linfoma de Burkitt endémico, el linfoma primario del SNC asociado a SIDA y la mitad de los linfomas de célula grande sistémicos asociados a SIDA. Otro agente viral, el retrovirus HTLV I, está asociado a la producción del síndrome Linfoma-Leucemia T y más recientemente se comprobó una clara relación causa efecto entre una bacteria, el Helicobacter pylori, y un tipo especial de linfoma gástrico conocido como MALT (linfoma asociado a mucosas).

La estimulación antigénica crónica, especialmente cuando ocurre en un terreno de imnunodeficiencia, puede favorecer la aparición de un linfoma, este es el caso de los linfomas asociados a enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimotto, el síndrome de Sjögren y a estados de inmudeficiencias primarias y secundarias, como

Material protegido por derechos de autor

ataxia teleangiectasia, **Wiskott Aldrich, e inmuno**supresión terapéutica intensa como la realizada en los transplantes de **órganos.**

Origen celular

Los Linfomas **se originan de la transformación** maligna de células **linfoides B o T que residen** normalmente en **los ganglios linfáticos. El 80% se** derivan de una célula **linfoide B y el 20% lo hacen** a partir de una **célula T. Durante los distintos** estadios de la ontogenia **normal de los linfocitos B** y T pueden ocurrir la suma de varios eventos, como exposición a virus, **agentes ionizantes o químicos,** translocaciones cromosómicas, **disminución de la** vigilancia inmune, **que eventualmente pueden pro**ducir cambios en el material **genético de una célula** en particular, la **que además se encuentra en un** estadio específico de maduración, llevándola a una transformación neoplásica. **Luego esta célula detie**ne su diferenciación en **ese estadio, se inmortaliza** y se multiplica cientos **de millones de veces hasta** manifestarse clínicamente como un tumor maligno.

En las figuras **19-1 y 19-2 se representa la** ontogenia normal B y **T y las neoplasias producidas** en cada estadío.

Diagnóstico

El diagnóstico de linfoma se hace siempre mediante el estudio histológico, casi siempre, de un ganglio linfático, tejido esplénico o hepático. La biopsia de otros órganos como la médula ósea se utiliza principalmente para estudio de la extensión del tumor y pocas veces como el procedimiento inicial de diagnóstico. Es preferible estudiar un ganglio completo o un buen fragmento de tejido obtenido con aguja. Los aspirados para análisis citológicos, en el caso de los linfomas, pocas veces son concluyentes.

Un crecimiento ganglionar puede ser producido por un número grande de entidades :enfermedades infecciosas, inflamatorias, autoinmunes, de depósito y neoplásicas. Escapa a los objetivos de este capítulo profundizar en el abordaje diagnóstico de un enfermo con adenopatías, sin embargo, es altamente recomendable en el adulto tomar biopsia de cualquier adenopatía mayor de 1 centímetro , que persista por más de 4 semanas y cuyo origen no tenga una explicación clara.

Es fundamental realizar una adecuada selección del ganglio que se va a biopsiar, se recomienda escoger el de mayor tamaño y tiempo de evolución,

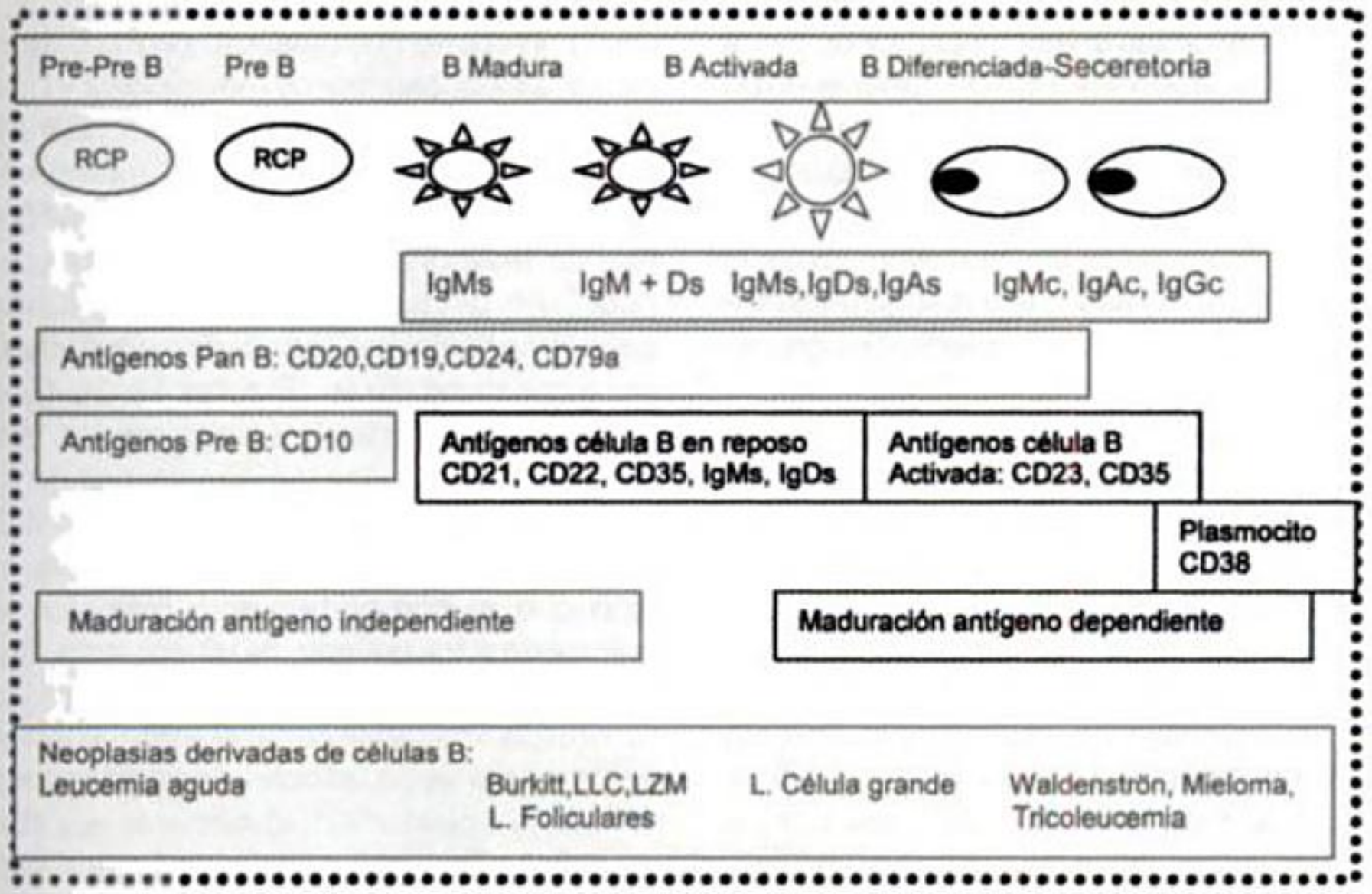


***Figura 19-1**. Representación esquemática **de la maduración normal de un linfocito B y su correlación con** la expresión de distintos antígenos **de membrana. En la parte inferior del diagrama se puede observar la** contraparte neoplásica derivada de cada estadio de maduración. **RCP: rearreglo de cadenas pesadas de** inmunoglobulinas, **IgMs,IgDs,IgAs: Inmunoglobulinas M,D y A de superficie, IgMc, IgGc,IgAc:** Inmunoglobulinas citoplasmáticas.*

Material protegido por derechos de autor

Neoplasias B	Neoplasias T
Neoplasia de Precursores B - Linfoma/leucemia de precursoresB (linfoma y leucemia linfoblástica)	Neoplasia de Precursores T -Linfoma /Leucemia de precursores T (linfoma y leucemia linfoblástica)
Neoplasias de Células B Maduras - Linfoma de linfocitos pequeños/LLC - Leucemia Prolinfocítica B - Linfoma linfoplasmocitario - Linfoma esplénico de la zona marginal - Linfoma MALT extranodal - Linfoma folicular Grado I, II, III - Linfoma del manto - Linfoma difuso de células grandes - Linfoma/ Leucemia Burkitt y Parecido a Burkitt - Mieloma/plasmocitoma	Neoplasias de Células T Maduras -Leucemia Prolinfocítica T -Leucemia T de linfocitos granulares -Lecemia NK agresiva -Linfoma/Leucemia asociado a HTLV I -Linfoma extranodal NK-T, tipo nasal -Linfoma T tipo enteropatía -Linfoma hepatoesplénico gama delta -Linfoma paniculitis T -Linfoma Anaplásico -Linfoma T periférico -Linfoma angioinmunoblástico
Linfoma de Hodgkin - Predominio linfocítico nodular - Linfoma de Hodgkin Clásico Esclerosis nodular Predominio linfocítico clásico Celularidad mixta Depleción linfocitaria	

Tabla 19-2. *Clasificación histológica de los linfomas. Propuesta de la Organización Mundial de la Salud.*

1. Revisión de la biopsia por patólogo experimentado.
2. Examen físico con descripción y medición de las adenopatías, masas y crecimientos viscerales.
3. Laboratorio: hemograma, función hepática y renal, deshidrogenasa láctica, B2 microglobulina.
4. Radiografía del Tórax. (TAC de Tórax sólo para aclarar dudas).
5. TAC abdominopélvico.
6. Biopsia bilateral de médula ósea.
7. Otros Exámenes indicados bajo ciertas circunstancias:
   Endoscopia digestiva, Radiografías con bario del tubo digestivo
   Gamagrafía ósea
   Estudio de líquido cefalorraquídeo
   Biopsia hepática
   Gamagrafia con Galio

Tabla 19-3*. Procedimientos para la estadificación.*

Material protegido por derechos de autor

Estadio I:	Compromiso de un solo grupo ganglionar y, o, de un solo órgano extralinfático.
Estadio II:	Compromiso de dos o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma (II), o compromiso localizado de un órgano extralinfático y uno o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma (IIE).
Estadio III:	Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma (III), el cual puede estar acompañado de un órgano extralinfático (IIIE), o del bazo (IIIS) o de ambos (IIIES).
Estadio IV:	Compromiso difuso o diseminado de un órgano extralinfático, más crecimientos ganglionares.
	Cada estadio es subdividido en A o B; A, si el enfermo no refiere síntomas B, y B si los presenta (ver texto).

Tabla 19-4. *Clasificación de Ann Arbor.*

mayor de 60 años, compromiso severo del estado funcional del enfermo, elevación de la deshidrogenasa láctica y afectación de 2 o mas órganos extralinfáticos eran todos circunstancias adversas. Si un enfermo con linfoma de grado intermedio presenta uno solo de estos factores tiene una sobrevida a 5 años del 73%, si presenta dos, de un 50%, 3 de un 40% y 4 o más de un 26%. Por lo anterior en la etapificación de los linfomas agresivos se debe tener en cuenta además del estadio de Ann Arbor, los factores arriba mencionados.

Por la misma heterogeneidad del comportamiento biológico de los diferentes tipos de linfoma, existen factores pronósticos diferentes a los arriba descritos para los pacientes con linfomas indolentes y para los afectados por linfomas de alta agresividad como Burkitt y linfoblástico.

Durante el tratamiento y al finalizarlo se deben evaluar todos los sitios comprometidos al diagnóstico utilizando el examen físico y los estudios imagenológicos pertinentes.

Características clínicas

Cada tipo histológico de los linfomas no Hodgkin tiene una historia natural propia y diferente a la de los otros, de hecho cada uno de los linfomas es una entidad nosológica aparte; sin embargo, razonablemente se pueden agrupar y estudiar sus manifestaciones clínicas de acuerdo a su historia natural y respuesta al tratamiento en tres grupos grandes:

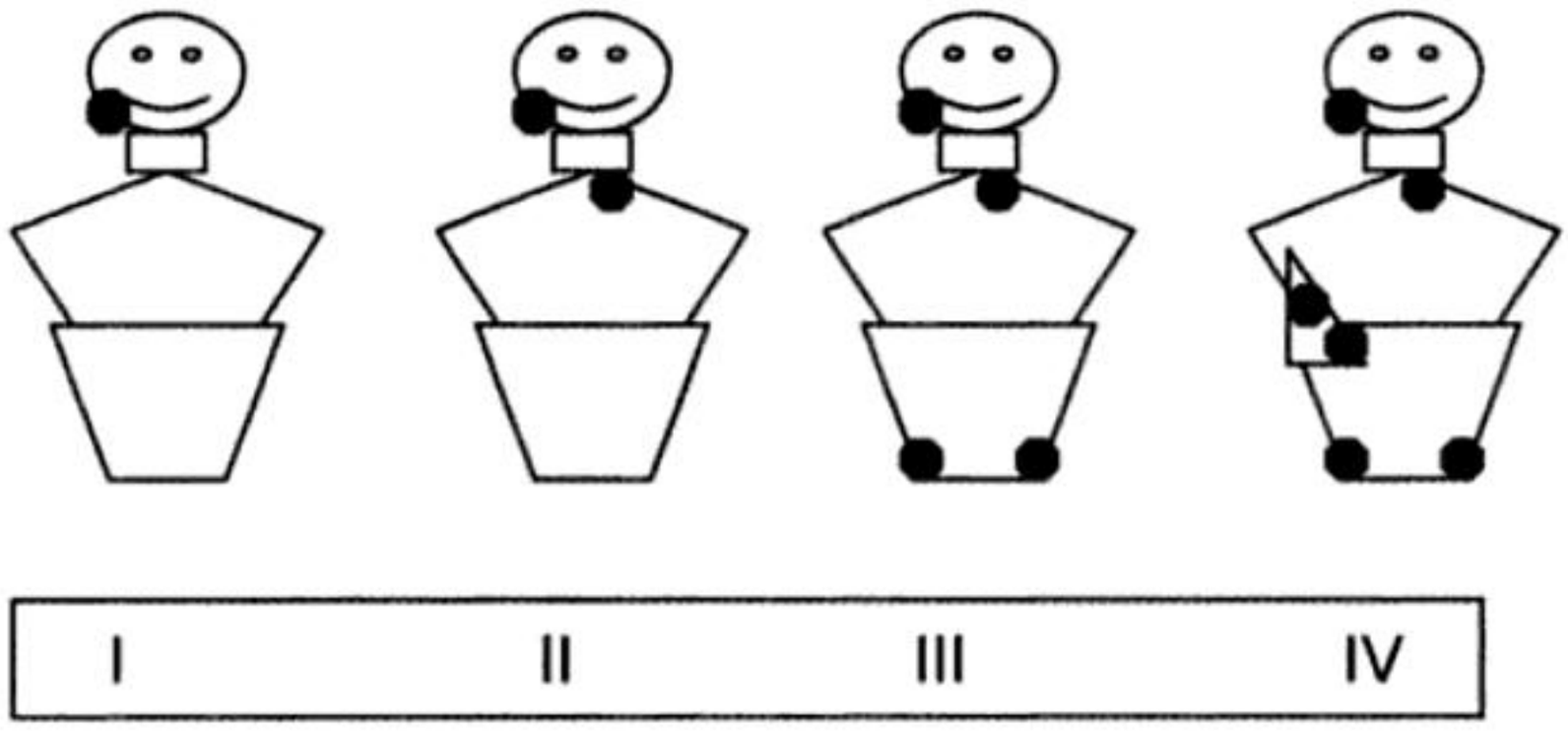


Figura 19-5. *Estadios en la clasificación de los linfomas.*

Material protegido por derechos de autor

linfomas indolentes o de baja agresividad, linfomas agresivos y linfomas de alta agresividad.

LINFOMAS DE BAJA AGRESIVIDAD

Linfocítico difuso de célula pequeña

Es la contraparte linfomatosa de la leucemia linfoide crónica. Ocurre en personas de edad media y avanzada, son poco frecuentes los síntomas B- fiebre, sudoración nocturna y pérdida mayor del 10% del peso en los últimos 6 meses -, la mayoría de las veces se presentan con adenopatías pequeñas de crecimiento lento en varios grupos ganglionares y en el 85% de los casos existe compromiso de médula ósea. No obstante, en los casos avanzados pueden observarse grandes masas tumorales y síntomas B.

El 100% son de origen B y su inmunofenotipo clásico es: CD10 Neg, CD5 y CD23 positivo y también positividad para los Pan B, CD 19 y CD20. Su alteración citogenética clásica es la trisomía 12.

Su curso es indolente y se observan sobrevidas prolongadas aún sin tratamiento específico.

Linfomas foliculares

Existen dos subtipos, el de células pequeñas hendidas , folicular grado I, y el mixto de células grandes y pequeñas hendidas, folicular grado II. Ocurren en personas mayores de 30 años, son el tipo histológico predominante en los Estados Unidos, pero en Antioquia su incidencia es menor que la de los difusos. Su presentación clásica es la de adenopatías asintomáticas , que incluso pueden inicialmente aparecer y desaparecer, comprometen los ganglios del cuello, axila, inguinocrurales e intraabdominales, en este último sitio pueden crecer durante mucho tiempo hasta formar grandes masas que en ocasiones producen hidronefrosis y linfedema de miembros inferiores.

Se acompañan con frecuencia de esplenomegalia y el 80% de los enfermos se diagnostican en un estadio avanzado. Los síntomas B se encuentran presentes en el 30% de los casos.

El 100 % son de origen B y su inmunofenotipo usual es CD10, CD 19 y CD 20 positivo, con CD 5 negativo. El 90% presenta la translocación 14;18 (q32;q21) y una producción incrementada de la proteína BCL2.

La mayoría de las veces su curso es indolente con remisiones y recaídas al tratamiento. El promedio de sobrevida es de 5 a 7 años, sin embargo algunos pacientes, especialmente los de histología mixta de célula grande y pequeña hendida, evolucionan agresivamente, más parecido a los linfomas de grado intermedio. En estos casos la sobrevida a 3 años es sólo del 30%.

Linfoma MALT y Monocitoide

En la mucosa del intestino, árbol bronquial y glándulas salivares, reside un tejido linfoide extraganglionar cuya función es la de procesar los antígenos que ingresan por estos sistemas y proveer de esta manera la inmunidad humoral de las mucosas. A partir de estos linfocitos se produce un linfoma de bajo grado conocido como: Linfoma del Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT) .

Este tumor es de estirpe B, pero se diferencia de los foliculares por ser CD 10 negativo y del linfoma difuso de linfocitos pequeños por ser CD5 negativo, esta última característica también lo separa del linfoma del manto. Expresa además inmunoglobulina de superficie.

Permanecen localizados en su sitio de origen mucho tiempo, estómago, pulmón, intestino delgado, glándulas salivares; cuando se diseminan lo hacen usualmente a otra mucosa. El linfoma MALT de estómago se asocia con gran frecuencia a infección por Helicobacter pylori y la erradicación de ésta produce remisión del tumor. Es importante conocer la existencia de los linfoma del MALT porque pueden diagnosticarse erróneamente como pseudolinfoma.

El Linfoma Monocitoide B es la contraparte ganglionar del linfoma del MALT, usualmente compromete ganglios del cuello y axila. Su curso clínico es poco agresivo y usualmente responde bien a terapias locales. No obstante, este linfoma y el MALT de mucosas pueden transformarse en linfomas más agresivos.

LINFOMAS AGRESIVOS

Folicular grado III de célula grande , Difuso mixto de célula grande y pequeña hendida, Difuso de célula grande

Estos tres tipos se pueden estudiar juntos debido a que su historia natural es parecida. Afectan a personas de la tercera década de la vida en adelante, se presentan con adenopatías de rápido crecimiento que pueden alcanzar grandes tamaños, no son raras las grandes masas abdominales y existe

Material protegido por derechos de autor

con frecuencia compromiso extraganglionar; los órganos extralinfáticos más comprometidos son: piel, estómago e intestino, hígado y hueso. Al diagnóstico el compromiso de médula ósea es sólo del 25% y cuando está presente hay que descartar compromiso meníngeo. El rápido crecimiento de las masas puede destruir tejidos vecinos o causar obstrucción de la vía aérea. Aproximadamente el 30% de los afectados tienen síntomas B. El linfoma Inmunoblástico es el que con mayor frecuencia se encuentra en personas con inmunodeficiencias congénitas, adquiridas y terapéuticas.

El 80% son de inmunofenotipo B, CD19 y CD20 positivos; el folicular de célula grande es además CD10 positivo, mientras que este antígeno no se expresa en la variedad difusa B. El mixto de célula grande y pequeña hendida tiene un inmunofenotipo parecido al difuso de célula grande. El 20% restante son de estirpe T y parecen ser de peor pronóstico.

Su curso es agresivo, mortal en pocos meses sin tratamiento. Con esquemas de quimioterapia en los que combinan 4 o 5 agentes se logran sobrevidas a 5 años del 70% en los estadios iniciales y del 30% en enfermedad avanzada.

Difuso de célula pequeña hendida

Es la contraparte difusa del folicular de célula pequeña hendida, su curso evolutivo es menos agresivo que el de los linfomas de célula grande, sin embargo, las recaídas luego del tratamiento son muy frecuentes y las posibilidades de curación con quimioterapia tradicional muy bajas. El 80% son de origen B y un 20% de extirpe T, estos últimos expresan fenotipo postímico, CD3 positivo y CD4 o CD8 positivo.

Linfoma del Manto

Se deriva de las células B de la zona del manto de los ganglios linfáticos, histológicamente puede presentar patrón folicular o difuso. Se diferencia de los otros linfomas foliculares por ser CD10 negativo y de los difusos por presentar positividad para CD5, el 90% sobre-expresa la ciclina D1.

Se presenta en mayores de 40 años y existe una mayor frecuencia en hombres. Su curso clínico es agresivo, con frecuencia el compromiso es multiganglionar y del bazo e hígado. Igualmente la médula ósea se encuentra afectada en la mayoría de los casos y la fase leucémica es común. La sobrevida promedio de la variedad folicular es de 90 meses y la de la difusa de 30.

Linfoma Anaplásico

Un subgrupo pequeño de los linfomas difusos de célula grande tienen una morfología anaplásica y son positivos para el antígeno Ki1. Este subtipo de linfoma presenta además infiltración sinusal del ganglio linfático, eritrofagocitosis y en ocasiones células muy parecidas a las de Reed Sternberg. Se debe hacer diagnóstico diferencial con carcinomas indiferenciados y con la enfermedad de Hodgkin; para esto ayuda mucho la positividad de las células Ki1 para el antígeno común leucocitario y la negatividad para Leu m1. Estos linfomas son en su gran mayoría de estirpe T.

En las series informadas inicialmente se describió a la entidad como un desorden muy agresivo y de pobre pronóstico, no obstante, estudios recientes han mostrado una respuesta al tratamiento similar a la de los otros linfomas T de célula grande. Se reconen dos variedades, una sistémica y otra cutánea localizada, esta última es de un mejor pronóstico.

LINFOMAS DE ALTA AGRESIVIDAD

Linfoma Burkitt

El linfoma Burkitt es un tumor de la infancia; tiene dos formas de presentación : la endémica africana, que está estrechamente relacionada con el virus de Epstein Barr, ésta se inicia con la aparición de una masa mandibular de rápido crecimiento, destructiva, con rápida diseminación a meninges y médula ósea, y la americana, o esporádica, en la cual se encuentra el genoma del virus de Epstein Barr sólo en el 20% de los casos y se presenta con compromiso inicial intraabdominal, también de rápido crecimiento y diseminación. Ambas formas poseen una velocidad de doblaje tumoral muy alta, producen un rápido deterioro del estado general del paciente y con frecuencia presentan alteraciones metabólicas como hiperuricemia y aumento de nitrogenados. Esta variedad de linfomas son mortales en unas pocas semanas si no se instaura tratamiento. Afortunadamente con los esquemas actuales intensivos de poliquimioterapia se logran curaciones en la mitad de los enfermos.

Linfoma de célula pequeña no hendida, no Burkitt (clasificado como parecido a Burkitt en la nueva clasificación REAL y OMS)

Es más frecuente en el adulto, hace su presentación con masas voluminosas usualmente en el

Material protegido por derechos de autor

cuello y axilas y con menos frecuencia en el abdomen, se disemina rápidamente a la médula ósea, hígado y SNC. Su curso clínico es tan agresivo y letal como el del linfoma Burkitt, y a semejanza de éste la mitad de los pacientes son susceptibles de curación con quimioterapia intensa.

Tanto el linfoma Burkitt como el no Burkitt son de inmunofenotipo B, y expresan positividad para los antígenos CD19, CD20. La variante africana es CD21 positiva, mientras que la americana no. La alteración citogenética clásica del linfoma Burkitt es la t(8;14).

Linfoma Linfoblástico

Es también un linfoma que afecta principalmente niños y adultos jóvenes, ocupa sólo el 5% de los linfomas en el adulto. Se presenta con adenopatías o masas de rápido crecimiento en cualquier cadena ganglionar y es muy frecuente el compromiso mediastinal con derrame pleural.

Su diseminación es rápida lo que hace que al diagnóstico el 80% de los enfermos tengan una enfermedad avanzada. El compromiso medular es precoz y la fase leucémica frecuente, cuando existe, es indistinguible de una leucemia linfoblástica aguda.

El 90% son derivados de una célula T inmadura llamada Timocito II. Expresa positividad para CD2, CD3, CD7 , mientras que la expresión de CD4 y CD8 es variable.

Su pronóstico es similar al de la leucemia linfoide aguda de estirpe T y su tratamiento se realiza con protocolos de quimioterapia semejantes a los utilizados en las leucemias agudas.

OTROS TIPOS DE LINFOMA

Linfomas T

Son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de linfocitos T postímicos, con manifestaciones clínicas distintas y que se estudian de manera separada. Estos son: leucemia linfoma T asociado al HTLV 1, Micosis fungoides, Linfoma de Lennert, Linfoma T nasal ,Linfoma T intestinal , Linfadenopatía angioinmunoblástica, Linfoma hepatoesplénico gama delta y Paniculitis T. La revisión detallada de cada uno de estos linfomas escapa a los objetivos de este capítulo.

Linfoma relacionado con el SIDA

Con el aumento de la sobrevida de los enfermos con SIDA gracias a una mejor terapia antirretroviral y a un mejor manejo de las infecciones por oportunistas, se ha observado un incremento en la aparición de neoplasias en este grupo poblacional. Hasta el 15% de estos pacientes desarrollan un linfoma, éste es siempre de inmunofenotipo B y de alta agresividad, las histologías más comunes son inmunoblástico y de célula pequeña no hendida.

Esta neoplasia usualmente aparece cuando los CD4 son menores de 200 por mL y tiene un curso rápidamente progresivo con una sobrevida promedio de 6 a 9 meses.

Los enfermos con SIDA tienen una elevada incidencia de linfoma primario del SNC, la histología es igual a la de la variante sistémica y en la mayoría se relaciona con el virus de Epstein Barr.

La utilización rutinaria en los últimos años de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HART) no se ha traducido aún en una disminución significativa del número de casos de linfoma, sin embargo, su uso junto con la quimioteapia sí ha mejorado la sobrevida en los enfermos que presentan la forma sistémica.

TRATAMIENTO

La escogencia del tratamiento dependerá principalmente de varios aspectos: el grado de agresividad del tumor; baja agresividad, agresividad intermedia o alta agresividad; lo extenso del compromiso tumoral, estadios I y II contra III y IV , la presencia o ausencia de factores de mal pronóstico como, edad, niveles de DHL, compromiso extralinfático y pobre estado funcional.

Además , la modalidad terapéutica seleccionada tiene que estar acorde con la reserva cardiopulmonar del enfermo, su funcionamiento hepático y renal, y con la infraestructura tecnológica existente en el área geográfica donde se realizará el tratamiento.

Linfomas de baja agresividad

Los estadios iniciales I y II se tratan satisfactoriamente con combinación de agentes quimioterápicos como ciclofosfamida, vincristina, prednisona (CVP), o lo anterior más procarbazina (C-MOPP) por 6 a 8 ciclos, o también con poliquimioterapia abreviada de 3 o 4 ciclos más radioterapia a campos comprometidos. Con ambas modalidades se obtienen remisiones elevadas en todos los estadios e incluso curaciones en las etapas iniciales.

Material protegido por derechos de autor

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Disease of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. J Clin Oncol 1999;17:3835-3849.

Hoelzer D, Go¨kbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002; 99: 4379-4385.

Karduss A, Gómez R, Cuéllar F, et al. Evaluation of CNOP in patients over 60 years of age with non Hodgkin lymphoma. Proceeding of ASCO 1995;14: 406.

Levine AM. AIDS, Related malignancies: The emerging epidemic. J Natl Cancer Inst 1993; 85:1382-1397.

Vose J, Chiu B, Cheson B, et al. Update on Epidemiology and Therapeutics for Non-Hodgkin's Lymphoma. Hematology 2002:241-262. www.asheducationbook.org/cgi/contentfull/ 2002.

Material protegido por derechos de autor

Enfermedad de Hodgkin

20

Dr. Rodolfo Gómez Wolff

La Enfermedad de Hodgkin (EH) fue descrita por Thomas Hodgkin en 1832, quien describió 6 casos de "condiciones mórbidas de las glándulas absorbentes y el bazo"; sin embargo, sólo hasta 1865, Samuel Wilks, al describir sus propios casos, utilizó por primera vez el término EH. La descripción de las células gigantes patognomómicas de la enfermedad sólo fue hecha primero por Sternberg en 1898 y por Reed en 1902, y desde entonces se conocen como Células de Reed - Sternberg (CRS).

Sólo hasta hace pocos años, se ha evidenciado, como veremos más adelante, que bajo el nombre de EH se agrupan al menos 2 tipos diferentes de enfermedad, por lo que algunos autores han sugerido cambiar el nombre por el de Linfoma Hodgkin.

ETIOLOGIA Y FISIOPATOGENIA

La etiología de la EH, así como el origen de las posible células tumorales (Células de Reed-Sternberg y sus variantes), no han sido aún aclarados.

La posible naturaleza infecciosa de la EH ha sido objeto de discusión desde 1929, año en que se sospechó la asociación con el Mycobacterium tuberculosis. Para los años 70, diversas evidencias epidemiológica asoció la EH con el Virus de Epstein-Barr (VEB), y se publicaron varios estudios relacionando la EH con aumento de la Ig G contra la cápside del Virus.

En la actualidad existe fuerte evidencia que asocia la EH con el VEB; genomas del VEB y sus productos se detectan por diversas técnicas (hibiridización in situ o inmunohistoquímica) aproximadamente en el 50% de los casos de EH, siendo la incidencia mundial más alta la reportada en diferentes trabajos de Latinoamérica (Tabla 20-1); su frecuencia varía también con los diferentes tipos histológicos, siendo más común su asociación con la Celularidad Mixta (EHCM) y Esclerosis Nodular (EHEN) y prácticamente inexistente con el predominio Linfocítico (EHPL).

El papel que juega el VEB en la etiología de la EH aún no está aclarado: la infección por el virus podría transformar linfocitos genotípicamente inmaduros a través de varias proteínas codificadas por el virus, entre ellas la LMP-1 que es la que posee el mayor poder de trasformación en las células B confiriéndoles ventaja en sobrevida a las células infectadas; en los casos de EH asociada al virus, genomas monoclonales del VEB son detectables en todas las células de Reed-Sternberberg indicando que la infección es anterior a la expansión clonal. Sin embargo el hecho de que en todos los casos de EH no se encuentreVEB deja abierta la pregunta de cuál es la patogenia en los casos VEB negativos.

El origen de la célula tumoral de la EH (la célula de Reed-Sternberg) ha sido debatido por décadas. Estas células no representan más del 2% de la población celular de los ganglios comprometidos por la EH, siendo el resto linfocitos maduros, macrófagos, granulocitos y eosinófilos. El origen linfoide de las CRS es claro en la actualidad, aunque el hecho de que exprese en ocasiones antígenos de membrana de los linfocitos B y otras de T han dificultado su tipificación; los estudios más recientes que evalúan rearreglos en la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas sugieren que la mayoría de las CRS sean una población monoclonal derivada de células B.

En los ganglios linfáticos afectados, la minoría de las células son CRS rodeadas por células no

Material protegido por derechos de autor

Estudio	País	Proporción # casos/ # VEB asociados	Proporción # casos # EHEM/ # VEB asociado	Proporción # de casosEHCM/ # VEB asociado
Poppena, 1994	Canadá	19/72 (26%)	7/53 (13%)	12/14 (86%)
Carbone, 1997	Italia	11/39 (28%)	2/20 (10%)	6/11 (55%)
Delsol, 1992	Francia	35/107 (34%)	4/40 (10%)	32/55 (58%)
Gulley, 1994	USA	27/74 (36%)	13/53 (25%)	14/21 (67%)
Weiss, 1991	USA	11/23 (48%)	4/12(33%)	6/8 (75%)
Zhou, 1993	China	17/28 (61%)	6/14 (43%)	10/11 (91%)
Chan, 1995	Hong Kong	15/23 (65%)	5/8 (62%)	11/13 (85%)
Gulley, 1994	Costa Rica	5/14 (36%)	2/10 (20%)	3/4 (75%)
Zarate-O, 1995	México	18/27 (67%)	6/13 (46%)	7/7 (100%)
Quintanila1994	México	28/39 (72%)	6/12 (50%)	10/15 (67%)
Chang, 1993	Perú	30/32 (94%)	7/7 (100%)	18/20 (90%)

VEB= Virus Epstein-Barr; EHEN= Enfermedad de Hodgkin, Esclerosis Nodular;
EHCM= Enfermedad de Hodgkin, Celularidad Mixta.

***Tabla 20-1.** Asociación VEB y Enfermedad de Hodgkin.*

malignas siendo éstas **primordialmente células T** ayudadoras (CD 4+, **CD45R0+, CD45RB+**) que son mitóticamente muy **activas. Esa observación** indicaría que la reacción **celular inmune sería la** principal causa del crecimiento ganglionar en la EH, y que a diferencia de la "reacción inmune benigna" en los casos de EH, **ésta no sería** autolimitada. **A** la interacción entre **las CRS y** las otras **células no** tumorales que las acompañan se ha imputado **los** síntomas que acompañan a la enfermedad (llamados síntomas B que explicaremos más **adelante).** Se sabe que las CRS **secretan citoquinas siendo** las más frecuentes las IL-**1, IL-6, factor de Necrosis** Tumoral y Factor Transformador **del Crecimiento.** Sin embargo aún no se **conocen todos los pasos** que tiene la interacción **entre las diferentes células** en la EH y que son responsables de esta **"tormenta** de citoquinas" que **puede ser la responsable del** desarrollo y síntomas **de la EH.**

EPIDEMIOLOGIA

La EH presenta diferencias en su epidemiología de acuerdo con el lugar geográfico que **evaluemos, y** en nuestro medio ha tenido cambios en su presentación.

En los países desarrollados, la EH presenta un pico de incidencia binodal por edad, con un primer aumento entre los 15 y 34 años y un segundo pico entre los 50 y 60 años. En los países en desarrollo se reporta que aunque la incidencia global de EH es menor que en los países desarrollados, ésta es mayor en menores de 15 años, con sólo un modesto aumento en la adolescencia y adultos jóvenes. En nuestros centros, se ha evidenciado un ligero cambio en los últimos 5 años, con un claro pico entre los 15 y 44 años, pero sin el segundo pico de los países desarrollados (Tabla 20-2).

Grupos Etáreos (años de edad)	Número de casos
< de14	48
15 a 44	152
45 a 59	49
> de 60	28
Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas, Medellín; estadística, 1993-2002.	

***Tabla 20-2.** Enfermedad de Hodgkin, distribución por grupos etáreos Medellín, Colombia 1993-2002.*

Material protegido por derechos de autor

También se han presentado cambios en la frecuencia de los diferentes tipos histológicos: para los años 70 Pelayo y O´Connor reportaban un predominio de casos de celularidad mixta y depleción linfocitaria en los casos de Cali (Colombia). Posteriormente en la serie de Lozano y col. (Medellín) igualmente se encontraba un predominio de casos de Celularidad Mixta (44%) y Predominio Linfocitario (39.7%), y aun en publicaciones europeas recientes hablan de este patrón como el característico de Latino América. Sin embargo, una revisión actualizada de los casos que se presentaron en Medellín de 1990 a 1997 (Hospital universitario San Vicente de Paúl e Instituto de Cancerología- Clínica Las Américas) muestra un cambio en la frecuencia de presentación de los diferentes subtipos histológicos; de un total de 115 casos recopilados, el 57.3% fueron Esclerosis Nodular, el 20% Celularidad Mixta, 17.3% Predominio Linfocítico y 13.9% Depleción Linfocítica (Tabla 20-3). Resultados similares reportaron Palacios y col. en Bogotá: 309 casos de los cuales Esclerosis Nodular fueron el 57.9%, Celularidad Mixta 11.7%, Depleción Linfoide 3.6% y Predominio Linfocitario 11.3%, siendo el 15% no clasificables. Ambas series muestran que en la actualidad, la distribución de las diferentes variantes histológicas es, al menos en Colombia, similar a la de los países desarrollados. También es similar la distribución actual por sexos, siendo en nuestra serie más frecuente en hombres con una relación 1.4: 1.

PATOLOGIA Y BIOLOGIA

La EH se diferencia de todas las otras neoplasias malignas por su composición celular única: una minoría de las células neoplásicas (CRS y sus variantes) entremezcladas con células inflamatorias. Son varias las clasificaciones histológicas las que se han usado, la clasificación de Lukes y Butler (Conferencia Rye) ha persistido como la base de la clasificiación moderna de la EH. En 1994, el Grupo Internacional de Trabajo en Linfomas introdujo la clasificación denominada REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) y en 1997 se publicó la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (Clasificación WHO). En estas dos clasificaciones, las categorías Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta, Depleción Linfocitaria y Enfermedad Clásica Rica en Linfocitos se agruparon bajo el nombre Enfermedad de Hodgkin Clásica, con el fin de resaltar las similitudes de estos tipos histológicos y de diferenciarlos de la Enfermedad de Hodgkin con predominio Linfocitario Nodular. La clasificación de la WHO sugirió que la designación de Enfermedad de Hodgkin sea cambiado por "Linfoma Hodgkin" con el fin de hacer énfasis en que este desorden es realmente un proceso neoplásico maligno (Tabla 20-4).

Predominio Linfocitario Nodular (con o sin áreas difusas)

Existe evidencia suficiente para separar esta entidad de la EH clásica, tanto por sus características morfológicas y de inmunofenotipo (Tabla 20-5), como en su presentación clínica y evolución. Desde el punto de vista morfológico, al igual que en la EH Clásica, existe una minoría de células malignas (CRS) mezcladas en un fondo de células inflamatorias benignas, pero las variantes de las CRS que se ven en esta entidad difieren de las Clásicas. Células de Reed-Sternberg en que poseen núcleos multilobulados vesiculares, con nucléolos pequeños y usualmente periféricos; éstas han sido llamadas variantes Linfocíticas o Histiocíticas (Células en "crispeta").

Centro	No. de Casos	EHEN	EHCM	EHPL	EHDL
I.C. Medellín.*	69	31 (44.9%)	10 (14.4%)	16 (23.1%)	12 (17-3%)
U de A **	46	35 (76%)	13 (28.2%)	4 (8.6%)	4 (8.6%)
Total	115	66 (57.3%)	23 (20%)	20 (17.3%)	16 (13.9%)

*I.C.Medellín= Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas, Medellín; estadística, 1993-1997.
**U de A= Dra. María Pilar Perez, Departamento de Patología, Universidad de Antioquia, comunicación personal, 1990-1992.

Tabla 20-3. *Frecuencia de los grupos histológicos de Enfermedad de Hodgkin. Medellín, Colombia (1990-1997).*

Material protegido por derechos de autor

Clasificación Rye	Clasificación REAL	Clasificación WHO
Predominio linfocítico	EH clásica Predominio linfocítico, nodular. EH clásica rica en linfocitos	EH clásica Predominio linfocítico, nodular. EH clásica rica en linfocitos
Esclerosis Nodular	Esclerosis Nodular	Esclerosis Nodular
Celularidad Mixta	Celularidad Mixta	Celularidad Mixta
Depleción linfocítica	Depleción linfocítica	Depleción linfocítica EH clásica no clasificable

Tabla 20-4. Enfermdeda ***de Hodgkin: Comparación de la clalsificación REAL , de Rye y de la WHO.***

Tipo de Célula	EH Predominio linfocítico	Enfermedad de Hodgkin clásica
Célula tumoral	Células histiocíticas o en crispeta	Reed-Sternberg clásica, células mononuclear o lacunares.
Patrón	Nodular, al menos en parte	Nodular, difuso o interfolicular
CD 15	Negativo	Usualmente positivo
CD 30	Negativo	Usualmente positivo
CD 20	Positivo	Usualmente negativo
CD 45	Positivo	Usualmente negativo
Virus Epstein-Barr	Negativo	Positivo (~ 50%)
EMA	Positivo	Negativo
CD 57 Células T	Positivo	Negativo

Tabla 20-5. Diferencias entre EH Predominio Linfocítico y Enfermedad de Hodgkin clásica.

Asociado a este subtipo, se puede encontrar en algunos ganglios de los pacientes un tipo diferente de hiperplasia folicular que se ha denominado "*transformación progresiva* ***de los centros germinales***"; este cuadro se caracteriza por la presencia de folículos grandes que contienen abundantes linfocitos pequeños, de fenotipo B, similares a los de la zona del manto. En ocasiones se ha encontrado en ganglios de pacientes jóvenes, sin diagnóstico de Hodgkin, y algunas series sugirieron que estos pacientes pudieran tener un riesgo mayor de desarrollar posteriormente EH tipo Predominio Linfocitario Nodular, sin embargo otras no encontraron esta asociación.

El Inmunofenotipo de la EH Predominio Linfocitario Nodular es diferente a la de la EH clásica: generalmente las células neoplásicas son CD 45 positivas, expresan antígenos asociados a linfocitos B (CD 19-20 y 22) y no expresan los CD 30 y CD 15 característicos de la EH clásica; a diferencia de los Linfomas no Hodgkin, estas células no expresan Inmunoglobulinas. Aunque no está claro, la contraparte benigna de las células neoplásicas en esta entidad puede ser los centroblastos (linfocitos proliferantes de los centros germinales) y que por su evolución pudieran ser neoplasias de células B en evolución más que verdaderos casos de EH. A diferencia de los otros subtipos de EH, las recaídas en los casos de Predominio Linfocitario Nodular son más tardías (hasta 20 años), pero su pronóstico en general es bueno (90 % de los pacientes libres de enfermedad a 10 años).

Enfermedad de Hodgkin clásica

Como se describió anteriormente comprende varios subtipos: la Esclerosis Nodular, la Celularidad Mixta y la Depleción Linfocitaria. También se incluye la Enfermedad de Hodgkin Clásica Rica en Linfocitos que se ha aceptado como una categoría provisional en la clasificación REAL, y se asocia a casos de Celularidad Mixta y Esclerosis Nodular.

Material protegido por derechos de autor

Enfermedad de Hodgkin Esclerosis Nodular (EHEN): en este tipo histológico de EH, además de cumplirse los criterios generales de esta enfermedad como son la presencia de CRS y la reacción inflamatoria apropiada, se requieren dos criterios adicionales: las células "*lacunares*" y la formación de bandas de colágeno. Las células lacunares se caracterizan por tener núcleos multilobulados, nucléolos pequeños, citoplasma pálido abundante, que al fijarse en formol se retrae dejando una "laguna" que les da su apariencia característica. Esta apariencia es menos prominente con otros fijadores como el Zenker y B5. Existen algunas variantes descritas en la EHEN: algunos casos con las características células lacunares y patrones nodulares o difusos, las bandas fibrosas no se observan en lo que se ha llamado la *fase celular de la EHEN*. Algunos de estos casos son difíciles de diferenciar de la EH Celularidad Mixta. Otra variante descrita es en la que se pierde el patrón característico de la EHEN y se observan grandes agregados de células lacunares, y que se ha conocido como *Variante Sincitial.* Algunos grupos han intentado correlacionar estas variantes de EHEN con el pronóstico de estos pacientes, pero los resultados han sido conflictivos.

Enfermedad de Hodgkin celularidad mixta (EHCM): en los casos típicos de esta variante se observa alteración completa de la arquitectura del ganglio. Se encuentra un infiltrado inflamatorio reactivo compuesto por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos mezclados con CRS clásicas y sus variantes. Las células de Reed-Sternberg son del tipo clásico, células grandes, con núcleos que poseen dos o más lóbulos, y nucléolos eosinofílicos en ellos. No se observan bandas de colágeno que engrosen la cápsula del ganglio ni que definan bordes de nódulos, aunque se puede observar fibrosis discreta.

Enfermedad de Hodgkin Clásica Rica en Linfocitos (EHCRL): esta variante fue propuesta como una entidad provisional en la clasificación REAL, y fue incorporada definitivamente en la clasificación WHO. Al lado de las CRS clásicas o del tipo lacunar, las cuales son muy pocas, se observa un infiltrado rico en linfocitos con muy escasos eosinófilos y células plasmáticas, infiltrado que es similar al Predominio Linfocitario Nodular, pero a diferencia de éste, sin las células en crispeta; esta variante representa aproximadamente una tercera parte del total de casos clasificados como Predominio Linfocitario, por lo que el inmunofenotipo es esencial en su diagnóstico diferencial.

Enfermedad de Hodgkin Depleción Linfocitaria (EHDL): es la forma menos frecuente de EH. Se ha dividido en dos tipos: fibrosis difusa y reticular. En la variante reticular hay predominio de CRS en algunos casos con morfología típica, pero en otros estas células pueden llegar a ser muy pleomórficas. En prácticamente todos los campos microscópicos de alto poder se identifican CRS. La segunda variante, fibrosis difusa, se caracteriza por una proliferación desordenada de tejido conectivo no colagenoso, no birrefringente. El tejido está depletado de células, principalmente de linfocitos, y se identifican muy pocas CRS.

Inmunofenotipo de las variantes de EHC: generalmente las células tumorales muestran positividad para CD 15 y CD 30, y son negativas para CD 45 y antígenos asociados con linfocitos T; ocasionalmente se ha descrito expresión de antígenos asociados con linfocitos B. Sin embargo el diagnóstico de la EH se hace con base en la microscopía de luz clásica, pero la inmunohistoquímica es un complemento muy útil. En biopsias pequeñas (tru-cut) guiadas por tomografía donde no se tiene la arquitectura de un ganglio entero, el realizar tinción con CD30 nos ayuda a resaltar las pocas CRS que se pueden haber obtenido. La inmunohistoquímica es también útil para diferenciar casos de EH Clásica de la EH con predominio linfocitario nodular, y de otros linfomas no Hodgkin como el linfoma anaplásico, linfoma periférico de células T, linfoma B rico en células T y linfoma mediastinal de células grandes B.

Citogenética de la EH: en las células tumorales la mayoría de los cariotipos son aberrantes y el número de cromosomas generalmente es hiperploide; aunque algunas regiones parecen estar comprometidas con mayor frecuencia (cromosoma 1, 3, 6, 7, 8 y 11), no se ha determinado ninguna aberración típica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

El diagnóstico de la EH, como de todas las neoplasias, yace en la comprobación histológica. Una biopsia quirúrgica adecuada, idealmente del

Material protegido por derechos de autor

grupo ganglionar más prominente, es la base del diagnóstico (para procesamiento y manipulación del ganglio linfático ver capítulo de Linfoma no Hodgkin). La citología por aspiración con aguja fina no es el método ideal en el diagnóstico de la EH.

La estadificación de la EH tiene varios usos: nos da una indicación del pronóstico que cada paciente tiene al momento del diagnóstico de su enfermedad, e igualmente nos permite definir si su tratamiento se hará con radioterapia, con quimioterapia, o con ambas.

El primer sistema de clasificación fue desarrollado por Peters a principios de los años 60; luego, en una conferencia internacional realizada en Rye (Nueva York), se adoptó una nueva clasificación, la cual fue modificada en la conferencia de Ann Arbor en 1975, siendo una vez más modificada en Cotswold (Inglaterra) en 1986, clasificación que se continúa usando en la actualidad (Tabla 20-6).

Los procedimientos recomendados para el estadiaje de la EH se describen en la tabla 20-7. La historia clínica completa nos describe el tiempo y forma de evolución y la presencia o no de síntomas B; el examen físico nos da una primera idea de la extensión de la enfermedad. Una vez se tenga el diagnóstico histológico, se ordenan los exámenes paraclínicos adecuados, que nos dan información detallada sobre la extensión y el pronóstico de la enfermedad.

Los exámenes de laboratorio, además de informarnos sobre el estado general del individuo (función renal, hepática, etc.), nos pueden también sugerir compromiso de la médula ósea por el tumor, o nos dan información pronóstica (principalmente la Deshidrogenasa Láctica y la eritrosedimentación).

Para la clasificación de la enfermedad supradiafragmática se utiliza primero las radiografías simples PA y lateral de tórax; aproximadamente un 60% de los pacientes tendrán compromiso intratorácico, un 20% de ellos se considerará enfermedad voluminosa (masa mediastinal que mida más de una tercera parte del diámetro mayor del tórax). La

Estado	Descripción
I	Compromiso de una sola cadena ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer).
II	Compromiso de dos o mas cadenas ganglionares al mismo lado del diafragma.
III	Compromiso de cadenas ganglionares a ambos lados del diafragma, que puede estar acompañado por compromiso esplénico.
III1	Compromiso cadenas ganglionares de abdomen superior (esplénica, tronco celíaco, ganglios porta).
III2	Compromiso cadenas ganglionares de abdomen inferior (Para-aorticos, iliacos y mesentéricos).
IV	Compromiso diseminado de uno o mas órganos extralinfáticos, con o sin compromiso ganglionar asociado.
Sufijos aplicables **a cualquier estado**	
A	Sin síntomas asociados.
B	Presencia de uno o mas de los siguientes: fiebre (>38), sudoración nocturna, perdida de mas del 10% del peso en los últimos 6 meses.
X	Presencia de enfermedad voluminosa.
E	Compromiso focal de un órgano extralinfático, contigua a un grupo ganglionar comprometido.

Tabla 20-6. *Clasificación por estados para la Enfermedad de Hodgkin.*

Material protegido por derechos de autor

1. Revisión del espécimen de biopsia quirúrgica.
2. Historia clínica detallada.
3. Examen físico completo, haciendo énfasis en los grupos ganglionarescomprometidos, su tamaño.
4. Pruebas de laboratorio: Hemoleucograma, pruebas de función renal y hepática, ácido úrico, deshidrogenasa láctica, coprológico, citoquímico de orina.
5. Radiografía de tórax (PA y lateral).
6. Tomografía abdominopélvica con contraste.
7. Biopsia de medula ósea tomada de crestas ilíacas; se recomienda sea bilateral en estados III; en estados I y II A se puede omitir.
8. Biopsia con aguja o quirúrgica de cualquier sospecha de compromiso extralinfático.

Tabla 20-7. *Procedimientos indicados para el estadiaje de la Enfermedad de Hodgkin.*

tomografía computada del tórax nos puede dar información complementaria, principalmente de enfermedad pulmonar parenquimatosa, compromiso pleural o pericárdico (inusual). La Resonancia Nuclear Magnética no parece ofrecer ventajas sobre la tomografía.

Los estudios radiológicos para la evaluación de enfermedad infradiafragmática presentan todos limitaciones, teniendo una rata de falsos negativos aproximadamente del 20 al 25 %. La Linfangiografía Bipedal ofrece ventajas en los ganglios pequeños porque brinda información sobre la arquitectura ganglionar y mayor información del compromiso ganglionar inguinal y femoral; la tomografía, sin embargo, es superior para la evaluación de adenopatías del eje celíaco, hilio esplénico, hilio hepático y del mesenterio. Ambos exámenes son pues complementarios, pero la linfangiografía es dispendiosa y la mayoría de los servicios de radiología no la realizan.

El estudio de médula ósea (biopsia no aspirado) muestra compromiso en menos del 5% de los estadios iniciales (I y II), por lo que no está indicado por fuera de trabajos de investigación; en estados más avanzados, o cuando hay síntomas B, el estudio de la médula ósea sí está indicado.

La Laparotomía Clasificadora fue diseñada por la Universidad de Stanford ya que los estudios radiológicos tenían una alta rata de falsos negativos, y la presencia o no de enfermedad infradiafragmática oculta es de gran importancia en la toma de decisiones terapéuticas. Cuando se realiza se debe hacer una detallada inspección de la cavidad abdominal, esplenectomía con evaluación de todo el bazo por el patólogo, si se encuentra compromiso ganglionar se debe describir el número y tomar biopsias, y si no, se debe tomar biopsias en cuña del lóbulo derecho del hígado y con aguja del lóbulo izquierdo, así como biopsias de los ganglios paraaórticos, hilio esplénico, hilio hepático y tronco celíaco.

Ya que en la actualidad los esquemas de tratamiento se han modificado, han aparecido dos tendencias: los que aún practican la laparotomía (tal vez los menos), y los que se valen de otros factores pronósticos para definir qué tipo de tratamiento se debe ofrecer (radioterapia sola o la combinación de quimioterapia y radioterapia), que es la política que actualmente tenemos en nuestro centro, y que varios estudios han demostrado, ofrecen la misma sobrevida. Varios centros han elaborado distintas clasificaciones de factores pronósticos en pacientes con EH que clínica y radiológicamente sólo tienen enfermedad supradiafragmática, que pueden predecir la presencia de enfermedad oculta infradiafragmática (Tabla 20-8); haciendo un compendio de estas clasificaciones podemos decir que los estadíos IA en mujeres, IIA en mujeres menores de 26 años, y IA en hombres con EH variedad Predominio Linfocitario (que hacen aproximadamente el 20 % de los pacientes clasificados como estadios I o II), tienen un riesgo muy bajo de enfermedad infradiafragmática oculta (6-9%), y los pacientes que no compartan estas características pueden tener un mayor riesgo de enfermedad oculta (25 - 36%); con base en este riesgo se define el tipo de tratamiento (ver adelante).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Desde principios de siglo se reportó que la EH tenía un patrón de diseminación por contiguidad; estudios posteriores han demostrado que la EH parece iniciarse en un solo grupo ganglionar, luego se disemina a los grupos ganglionares vecinos y en los casos en que se inició la enfermedad encima del

Material protegido por derechos de autor

no Hodgkin (riesgo de 5 % a 15 años) más en ancianos, con EH variedad predominio linfocítico. Igualmente se encuentra un aumento en el número de tumores sólidos de órganos intratorácicos (Riesgo Relativo 2.2).

ENFERMEDAD DE HODGKIN EN PACIENTES VIH POSITIVOS

Aunque no es uno de los criterios que definen el SIDA, sí se encuentran pacientes VIH positivos con EH, siendo más frecuentes entre los adictos a drogas IV. Es también mayor la asociación de EH en HIV positivos y el VEB, encontrándose expresión del virus en el 80 al 100% de las CRS.

La EH generalmente se presenta en estos pacientes en estados más avanzados, con síntomas B, y mayor compromiso extranodal; las variedades histológicas son las más agresivas (EHCM) representando casi el 90 % de los casos; igualmente hay diferencias en la patología: el infiltrado linfocitario de los ganglios está depletado de linfocitos T, es frecuente la presencia de proliferación de células estromales fibrohistiocitoides en un patrón nodular, y el número de CRS es mucho mayor.

Su tratamiento es difícil y la tolerancia hematológica a éstos es mala. Aunque pueden entrar en remisión hasta un 70% de los pacientes, la sobrevida a dos años es de sólo el 40%, siendo las infecciones las principales causas de muerte.

LECTURAS RECOMENDADAS

Canellos GP. Current strategies for early Hodgkin´s disease. *Ann. Oncol.* 7(4):91-93, 1996.

Deerberg J, et al. Cytogenetics and molecular cytogenetics in Hodgkin´s disease. *Ann. Oncol.* 7(4):49-54, 1996.

DeVita VT, Mauch P, Harris NL. Hodgkin´s Disease. In DeVita, V.T., Hellman S., Rosenberg S. A. eds. *Cancer principles & practice of oncology* 6 th Ed. Philadelphia, J B. Lippincott. 1997.

Jarret AF, Armstrong AA, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin´s Disease. *Ann. Oncol.* 7(4):5-10, 1996.

Küppers R et, al. Single cell analisys of Hodgkin/ Reed-Sternberg cells. *Ann. Oncol.* 7(4):27-30, 1996.

Knowles DM. Hodgkin´s disease. In Neoplasic Hematopathology. 2nd Ed. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Palacios DM, Garcia CF, Andrade RE. Enfermedad de Hodgkin: analisis de 309 casos diagnosticados en la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Acta Médica Colombiana* 22:268-276, 1997.

Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. Human immunodeficiency Virus-Associated Hodgkin´s Disease. *Seminars in Oncology* 27:480-488, 2000.

Vose JM, Phillips G, Armitage JO. Autologos bone marrow trasplantation for Hodgkin´s disease. In Armitage J.O., Antman K. Eds. *High dose cancer therapy.* 2nd. Ed. Baltimore, Williams &Wilkins, 1995.

Agradecimientos a la Dra. Carolina Echeverri, Patóloga, Clínica Las Américas, por su colaboración

Material protegido por derechos de autor

Desórdenes neoplásicos de las células plasmáticas

21

Dr. Amado J. Karduss ***Urueta***

MIELOMA MULTIPLE

Existe una serie de neoplasias derivadas de los progenitores de los linfocitos B que se caracterizan por la proliferación y acumulación de células linfoides con capacidad de secretar inmunoglobulinas o fracciones de éstas. A estas neoplasias se les conoce con el nombre de desordenes de la célula plasmática y el prototipo de ellas es el mieloma múltiple (Tabla 21-1).

En este capítulo se revisarán primero algunos conceptos básicos de la ontogenia y función del linfocito B y posteriormente la fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenströn.

Ontogenia del linfocito B

Todas las células sanguíneas son derivadas de una célula totipotencial conocida como célula tallo o célula madre. A partir de esta célula primordial se forma inicialmente la unidad formadora de colonias comisionada a línea linfoide, esta unidad está formada por un grupo de células muy primitivas e indiferenciadas, con alta capacidad de duplicación y con receptores de membrana para interleukinas y otros factores de crecimiento que hacen que estas células se conviertan primero en linfocito B maduro y luego después de un estímulo antigénico, en célula plasmática (Figura 21-1).

- Gamopatia monoclonal de significado incierto
- Plasmocitoma solitario
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Síndrome de POEMS
- Enfermedad de cadenas pesadas
- Amiloidosis

Tabla 21-1. *Desórdenes neoplásicos de las células* ***plasmáticas.***

Cada una de las distintas etapas se reconoce por la presencia de antígenos de superficie presentes en la membrana celular y por la existencia de inmunoglobulinas intracitoplasmáticas o en la membrana. La totalidad de la diferenciación hasta el linfocito B maduro se realiza por el estímulo ocasionado por factores de crecimiento e interleuquinas propias del medio ambiente medular, ésta es denominada diferenciación antígeno independiente. Luego el linfocito B maduro es expuesto a un antígeno proveniente de bacterias, virus o prootozos, previamente procesado y responde a éste transformándose en una célula secretora de moléculas de inmunoglobulinas. Esta célula secretora se denomina plasmática, y su diferenciación a partir del linfocito B maduro se conoce como antígeno dependiente.

Las moléculas de inmunoglobulinas están formadas por la unión de 2 cadenas pesadas (peso molecular 50.000 a 70.000) y 2 livianas (peso molecular 25.000) unidas por puentes disulfuro. Existen 2 tipos de cadena liviana, kappa y lambda y 10 tipos de cadenas pesadas, 4 tipos de G, 2 de M, 2 de A, 1 de D y 1 de E. La formación de las cadenas livianas está codificada en el cromosoma 22 y las pesadas en el cromosoma 14 (Figura 21-2). El tipo de cadena pesada que se produzca determina la clase de la inmunoglobulina , IgG, IgA, IgM, IgD o IgE.

Tanto las cadenas pesadas como las livianas tienen una porción de su cadena con una variabilidad muy alta en la secuencia de aminoácidos y se conoce como región variable (Fab) y otra porción con una secuencia de aminoácidos con muy poca

Material protegido por derechos de autor

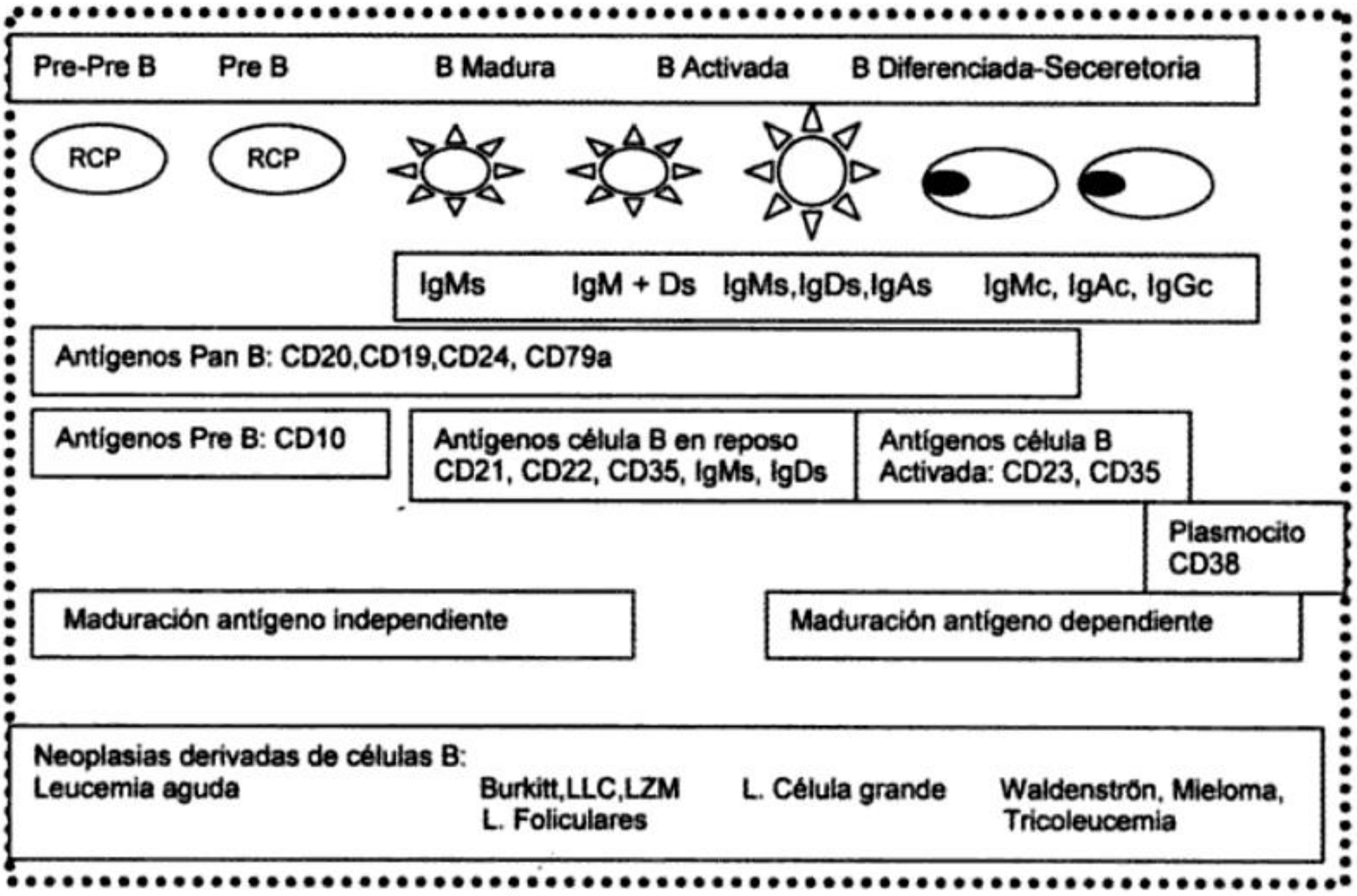


***Figura 21-1**. Representación esquemática de la maduración normal de un linfocito B y su correlación con la expresión de distintos antígenos de membrana. En la parte inferior del diagrama se puede observar la contraparte neoplásica derivada de cada estadio de maduración. RCP: rearreglo de cadenas pesadas de inmunoglobulinas, IgMs,IgDs,IgAs: Inmunoglobulinas M,D y A de superficie, IgMc, IgGc,IgAc: Inmunoglobulinas citoplasmáticas.*

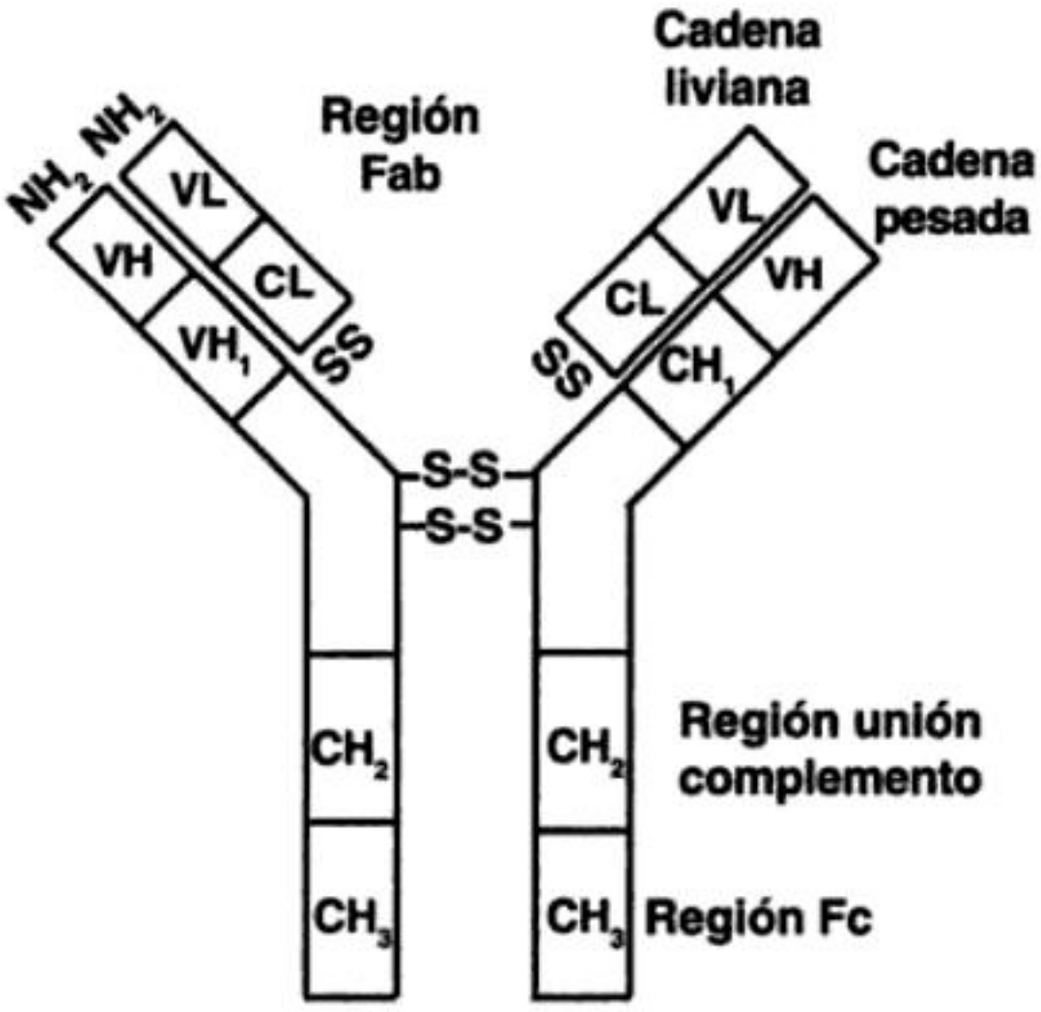


***Figura 21-2.** Representación esquemática de una molécula de inmunuglobulina, en este caso una IgG.*

variabilidad y se le denomina región constante (Fc). Las regiones variables de las cadenas pesadas y livianas están relacionados entre ellas y es el sitio de unión con el antígeno, mientras que la región constante de las cadenas pesadas es el sitio de unión con la membrana celular.

Etiología

Es desconocida hasta ahora, no obstante se ha observado una débil relación epidemiológica con la exposición a radiación ionizante y a derivados del petróleo. Por otra parte en modelos experimentales en ratones se ha logrado producir plasmocitomas luego de una exposición crónica a un antígeno.

Fisiopatogenia

En condiciones normales cada antígeno expuesto al linfocito B recluta varios linfocitos B distintos , los que se diferencian a células plasmáticas distintas, las que a su vez producen imnuglobulinas con diferentes isotipos (activación de varias clonas).

Material protegido por derechos de autor

Una vez disminuida la concentración del antígeno ocurre una regresión del número de células plasmáticas y linfocitos B y sólo permanecen pequeñas cantidades necesarias para mantener la memoria humoral contra ese antígeno específico.

En el mieloma múltiple este proceso fisiológico se pierde y un solo linfocito B sufre una mutación genética que lo hace perder su capacidad de apoptosis , luego éste prolifera y se convierte en una clona de células plasmáticas todas idénticas entre sí. Estas células plasmáticas ayudadas por factores de crecimiento como la interleuquina 6 crecen sin control y se acumulan en la médula ósea hasta reemplazar la mayoría del tejido hematopoyético.

Esta acumulación excesiva de células plasmáticas neoplásicas y los productos secretados por ellas explican el complejo sindromático asociado a la enfermedad (Tabla 21-2).

Incidencia

Teniendo en cuenta estudios realizados en Europa y Norteámerica se calcula una incidencia anual de 4 por 100.000 habitantes, pero si sólo se toman los mayores de 30 años ésta aumenta a 30 por 100.000, los hombres son ligeramente más afectados que las mujeres y los negros más que los blancos. El pico máximo de aparición es en la sexta y séptima década de la vida, sin embargo la incidencia en menores de 40 años ha ido en aumento en todas las regiones del mundo, y se han descrito casos excepcionales en niños.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se deben a las múltiples lesiones óseas producidas por la enfermedad, al reemplazo y distención de la médula ósea hematopoyética ocasionada por las células neoplásicas y

Fisiopatogenia y manifestaciones clínicas del mieloma múltiple		
Mecanismo patogénico	**Consecuencia**	**Signo o síntoma**
Crecimiento y acumulación de células plasmáticas en la medula ósea	Destrucción ósea, inhibición de la hematopoyesis	Dolor óseo Fracturas Anemia Plasmocitomas Compresión neurológica
Producción de IL6, IL1,Factor de necrosis tumoral Alfa	Freno de la eritropoyesis	Anemia
Producción de Factor Activador de Osteoclastos por las células tumorales y de IL-1Beta, Factor de necrosis tumoral Beta	Lesiones líticas Osteoporosis	Hipercalcemia Dolor óseo Fracturas
Excreción de cadenas livianas por el riñón, hipercalcemia, amiloidosis, hiperuricemia	Toxicidad renal tubular y glomerular	Insuficiencia renal
Expansión tumoral	Hipogamaglobulinemia	Infecciones
Producción de proteína monoclonal anormal.	Elevación de viscocidad sanguínea	Cefalea, confusión, convulsión, falla cardíaca

Tabla 21-2. *Representación esquemática de la relación existente entre los distintos eventos fisiopatogénicos en el mieloma múltiple y su traducción clínica.*

Material protegido por derechos de autor

a las complicaciones secundarias a la secreción de una proteína monoclonal anómala por éstas (Tabla 21-2).

El síntoma más frecuente es el dolor, usualmente es lumbar y torácico y a diferencia del producido por carcinomas metastásicos al hueso, se mejora durante el reposo y se aumenta con los movimientos. En los casos en que ha habido fractura el dolor es continuo. En ocasiones fragmentos óseos o plasmocitomas comprimen raíces nerviosas y ocasionan dolor radicular. Las lesiones óseas son exclusivamente líticas y se producen por un aumento de la actividad osteoclástica derivada de la producción por las células neoplásicas de un factor activador de los osteoclastos y de interleuquinas como la 1 beta y el factor de necrosis tumoral Beta. La reabsorción ósea y la inmovilización debida al dolor aumentan los niveles de calcio en la sangre y esto se manifiesta con náuseas, confusión, poliuria y polidipsia.

El 80% de los enfermos tiene anemia la cual es normocítica, normocrómica y con velocidad de sedimentación elevada, en fases finales de la enfermedad aparece leucopenia y trombocitopenia. En los casos en que la producción de la inmunoglobulina monoclonal es excesiva, mayor de 4 g%, para IgM, de 5 g% para IgG y de 7 g% para IgA, existe el riesgo de la producción de un síndrome de hiperviscocidad que se manifiesta con confusión, cefalea, convulsiones, retinopatía y falla cardíaca.

El 20 a 30% de los pacientes desarrolla insuficiencia renal, la etiología es múltiple: hipercalcemia, amiloidosis secundaria, hiperuricemia, pero probablemente la causa principal es la acumulación de cadenas livianas kappa o lambda a nivel tubular.

Los enfermos con mieloma tienen además una susceptibilidad aumentada a las infecciones por gérmenes encapsulados y gram negativos, esto debido a que la respuesta humoral de los linfocitos B normales está seriamente comprometida y la vida media de las inmunoglobulinas policlonales disminuida.

En un grupo pequeño de pacientes existe sangrado anormal, lo anterior es ocasionado unas veces por disfunción plaquetaria al quedar las plaquetas cubiertas completamente por la inmunoglobulina anormal, y en otras por la adsorción de algunos factores plasmáticos de la coagulación al componente monoclonal con la subsecuente disminución de éstos en las reacciones de formación del coágulo.

Algunas de las anteriores manifestaciones clínicas, hipercalcemia, infecciones, hiperviscocidad, compresión neurológica, se convierten en urgencias médicas y ameritan tratamiento inmediato.

Diagnóstico

El diagnóstico de mieloma se basa en la tríada de observar más del 10% de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea, lesiones líticas en los rayos X de cráneo o de cualquier hueso, y la presencia de un pico monoclonal en sangre u orina demostrado en electroforesis de proteínas o en la dosificación específica de las inmunoglobulinas por nefelometría (Figuras 21-3, 21-4 y 21-5).

No obstante, en ocasiones puede no encontrarse lesiones líticas, en estos casos la suma de plasmocitosis medular mayor del 10% y un pico monoclonal mayor de 3.5 g% y que aumenta progresivamente, es suficiente para el diagnóstico.

El 70% de los pacientes produce un exceso de cadenas livianas que se excreta por la orina, éstas pueden medirse por precipitación al calor y se le conoce con el nombre de proteinuria de Bence Jones, o con la realización de electroforesis de proteínas en orina de 24 horas, esta última técnica es mucho más sensible.

Existe un porcentaje de pacientes cercano al 25% que sólo excreta cadenas livianas en la orina y no tienen pico monoclonal en la sangre; a este subgrupo se le denomina mieloma Bence Jones. Por último del 2 al 5 % de los enfermos no tienen pico monoclonal ni en la sangre ni en la orina y se clasifican como mieloma no secretor.

Otras alteraciones frecuentes son hipercalcemia, hiperuricemia, hiponatremia, viscocidad sanguínea aumentada y, en un porcentaje de casos, creatinina alta.

Para ayudar al diagnóstico del mieloma múltiple y diferenciarlo de la gamopatía de significado incierto y de las otras patologías derivadas de las células plasmáticas se diseñaron unos criterios mayores y otros menores (Tablas 21-3 y 21-4). La suma de uno mayor y uno menor, o de tres menores, más la presencia de un cuadro clínico compatible y de una enfermedad progresiva, hacen el diagnóstico de mieloma múltiple.

Estadificación

Una vez hecho el diagnóstico es necesario conocer la cantidad de masa tumoral existente con fines pronósticos y de tratamiento. Lo anterior se realiza teniendo en cuenta en el momento del diagnóstico los niveles de hemoglobina y calcio sérico, concen-

Material protegido por derechos de autor

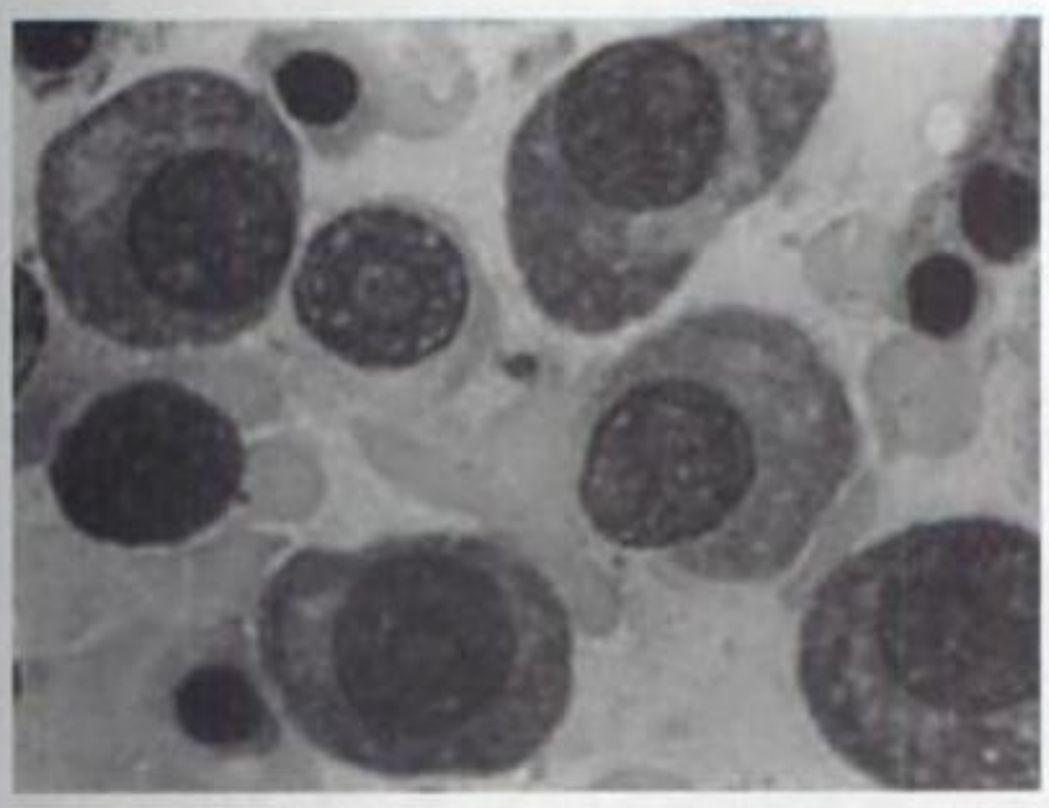


Figura 21-3. Aspirado de médula ósea en donde se aprecia infiltración por células plasmáticas anormales. Aumento 100X.

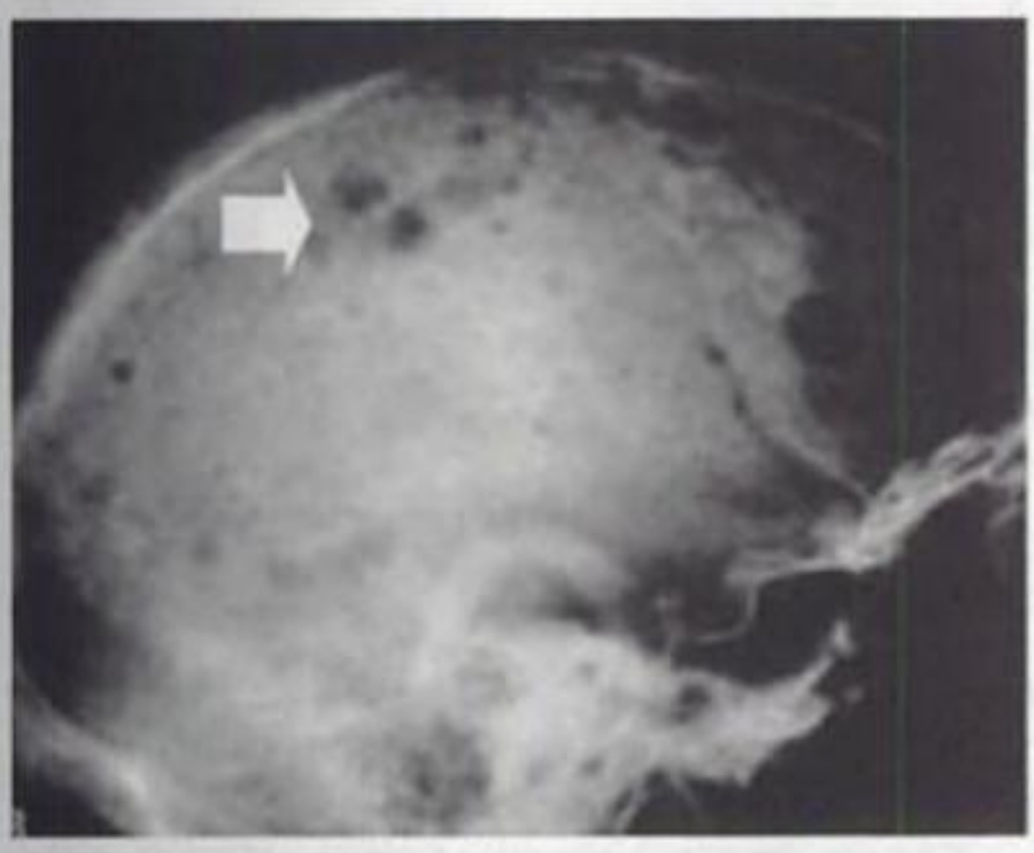


Figura 21-4. Rx de cráneo simple en donde se observan múltiples lesiones osteolíticas.

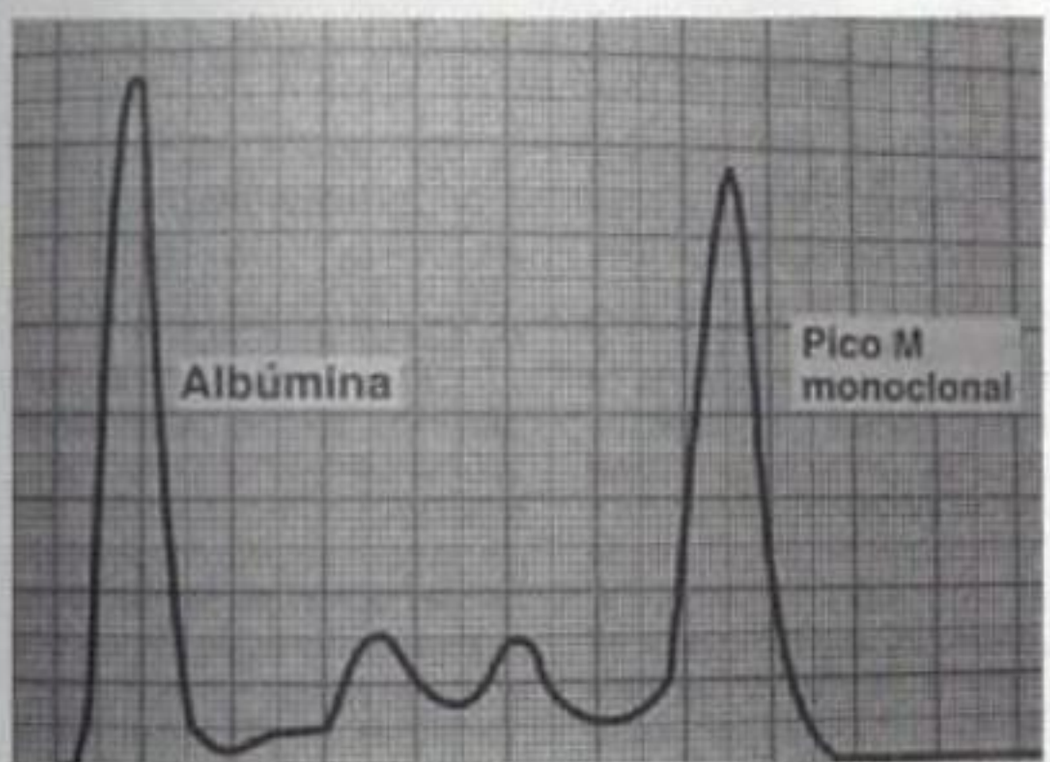


Figura 21-5. Electroforesis de proteínas en donde se observa un pico monoclonal. En este caso se trata de una elevación de IgA.

Mayores
Plasmocitoma en biopsia de tejido
Plasmocitosis medular > del 30%
Pico monoclonal : IgG > 3.5 g/dL, IgA >2.0 g/dL en sangre, y, o excreción > de 1 g de cadenas livianas en orina de 24 horas

Menores
Plasmocitosis medular > del 10%, pero menor del 30%
Pico monoclonal en la sangre u orina pero menor que el necesario para criterio mayor
Lesiones líticas óseas
Hipogamaglobulinemia

***Tabla 21-3.** Criterios diagnósticos del Mieloma Múltiple.*

Componente monoclonal en sangre
- IgG < 3.5 g/dL
- IgA < 2.0 g/dL

Componente monoclonal en la orina
- Proteinuria de Bence Jones < 1 g en 24 h

Infiltración de células plasmáticas en la médula ósea < 10%.
Ausencia de lesiones liticas óseas en rayos X y resonancia magnética nuclear.
Ausencia de síntomas

***Tabla 21-4.** Criterios diagnósticos de la gamopatía monoclonal de significado incierto.*

tración del pico monoclonal en sangre y orina y el número de lesiones líticas presentes en los rayos X (Tabla 21-5).

Con lo anterior se discriminan 3 estados, el I con una masa tumoral baja , menor de 0.6 por 10 a la 12 células por m^2, el II con un nivel intermedio de 0.6 a 1.2 por 10 a la 12 células por m^2 y el III con un nivel tumoral mayor (Tabla 21-4). Si el enfermo tiene función renal normal se le adiciona la letra A al estadio, mientras que si tiene elevación de la creatinina por encima de 2 mg/dL se le agrega la letra B.

Esta clasificación ayuda a conocer el pronóstico, se puede esperar una sobrevida cercana a los 4 años para los estadios IA y una menor de 15 meses para los estadios IIIB. Sin embargo su valor predictivo no es perfecto por lo que se han estudia-

Material protegido por derechos de autor

Estadio	Criterios	Medición de la masa de células del mieloma por 10^{12}
I	**Todos los siguientes:** 1. Hemoglobina > 10 g/dL 2. Calcio sérico ≤ 12 mg/dL 3. Rayos X normales o una sola lesión lítica 4. Nivel bajo de producción del pico M a. IgG < 4 g/dL b. IgA < 3 g/dL c. Proteinuria < 4 g/24 h	< 0.6 (baja)
II	**Sin criterios para estadio I ni III**	0.6 – 1.2 (Intermedia)
III	**Uno o más de los siguientes** 1. Hemoglobina < 10 g/dL 2. Calcio sérico > 12 mg/dL 3. Lesiones líticas avanzadas en rayos X 4. Nivel alto de producción del pico M a. IgG > 7 g/dL b. IgA > 5 g/dL c. Proteinuria > 12 g/24 h	> 1.2 (elevada)

Subclasificación:

A: Función renal relativamente normal. Creatinina sérica < 2 mg/dL
B: Función renal muy alterada. Creatinina sérica > 2 mg/dL

Tabla 21-5. *Clasificación por Estadios del Mieloma Múltiple.*

do otros modelos que tienen en cuenta la β2 microglobulina, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, albúmina, índice de proliferación medido con timidina tritiada, desafortunadamente ninguno de los modelos existentes tiene un adecuado rendimiento en la predicción de la sobrevida y respuesta al tratamiento. La presencia de anomalías citogenéticas en el cromosoma 13 es un signo de pobre pronóstico.

Tratamiento

El abordaje inicial incluye hidratación adecuada, analgesia, búsqueda y tratamiento de infecciones, manejo de los desequilibrios hidrelectrolíticos especialmente la hipercalcemia y de forma rutinaria la realización de rayos X de columna y huesos largos para la identificación de lesiones líticas con riesgo de fractura. Existe riesgo inminente de fractura cuando hay lesión de una de las 2 corticales del hueso, o cuando el diámetro mayor de la lesión es igual o mayor al 50% del diámetro del hueso comprometido.

Una vez estabilizado el paciente y resueltas las complicaciones inmediatas se procederá al manejo definitivo que es usualmente la administración de esteroides y quimioterapia.

El esquema de tratamiento más utilizado es la combinación de un agente alquilante como ciclofosfamida o melfalán más un esteroide como la prednisona o dexametasona, con el anterior protocolo se logran remisiones en el 65 a 70% de los enfermos, sin embargo la respuesta es lenta y puede tardar 2 a 3 meses en lograrse una mejoría sustancial, por lo que en pacientes severamente comprometidos es mejor administrar un protocolo que incluya 4 o 5 agentes. El más utilizado contienen doxorrubicina, vincristina, dosis altas de dexametazona o metilprednisolona con o sin ciclofosfamida.

Los criterios de respuesta incluyen: desaparición del dolor, hemoglobina estable mayor de 10 g%, nivel sérico de calcio normal y una disminución de por lo menos el 50% del pico monoclonal en la sangre y orina. Una vez alcanzado este objetivo se continúa la quimioterapia entre 6 y 12 meses más.

La radioterapia ocupa un lugar importante en el

Material protegido por derechos de autor

Es una neoplasia derivada de una célula linfoide B diferenciada que además de expresar los antigenos Pan B, CD 19 y 20, es positiva para CD5 y CD10; su característica principal es la secreción de inmunoglobulina M.

Manifestaciones clínicas

Tiene su mayor incidencia en la sexta y séptima década de la vida, los síntomas principales son: astenia, adinamia y sangrado fácil por la nariz y encías. En los casos en que la secreción de inmunoglobulina M es muy alta, se aumenta la viscocidad sanguínea produciendo síntomas neurológicos y cardiovasculares; en el primer caso se manifiestan como cefalea, visión borrosa, confusión mental que puede evolucionar hasta el coma profundo y convulsiones, en el segundo por una falla cardíaca.

En algunos pacientes el exceso de IgM ocasiona neuropatía periférica y sangrado, esto último por interferencia con la función plaquetaria y la polimerización del fibrinógeno.

Al examen físico lo más llamativo es la presencia de adenopatías pequeñas y esplenomegalia, cuando hay síndrome de hiperviscocidad se observa en los vasos retinales dilataciones alternadas con estrecheces, lo que le da un aspecto de una tira de salchichas. Las alteraciones de laboratorio más usuales son anemia normocítica, normocrómica, arregenerativa y la elevación de la IgM.

Diagnóstico

Se basa en la documentación de un pico monoclonal de IgM mayor a 3 g% y la presencia en la médula ósea de un infiltrado linfoplasmocitario. Se diferencia del mieloma múltiple IgM por la ausencia de hipercalcemia y de lesiones líticas, de la gamopatía monoclonal IgM de significado incierto porque en ésta los enfermos son asintomáticos y la concentración de IgM es menor de 3 g/dL.

Tratamiento

La terapia de la macroglobulinemia se realiza con quimioterapia, los agentes de primera elección son los alquilantes como el clorambucil más la ciclofosfamida y en los pacientes refractarios se utilizan dos nuevos antimetabolitos, la fludarabina y el cladribine.

El síndrome de hiperviscocidad es una urgencia y debe ser manejado con plasmaféresis además de la quimioterapia.

Evolución y pronóstico

Hay respuesta con la quimioterapia en el 80% de los enfermos, pero hasta el momento no existe tratamiento curativo, la sobrevida final varía de 3 a 5 años y la causa de muerte son infecciones o complicaciones por el aumento de la viscocidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ. the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma N Engl J Med 2003; 348:1875-1883

Barlogie B. Plasma Cell Myeloma. En Beutler E, Lictman MA, Coller BS. Williams Hematology. New York: Mc Graw Hill, 2001:1279-1304.

Harousseau JL. Role of transplantation in Myeloma. American Society of Hematology Education Program Book 2002; 227-230. www.asheducationbook.org

Holland J et al. Plasmocytoma. Treatment Results and conversion to myeloma. Cancer. 1992; 69: 1513.

Donna Weber, Kim Rankin, Maria Gavino, Kay Delasalle, and Raymond Alexanian, ghThalidomide Alone or With Dexamethasone for Previously Untreated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-19.

Dimopoulus MA, Alexanian R. Waldenström Marcroglobuliunemia. Blood. 1994; 83: 1452.

Material protegido por derechos de autor

Trasplante de sangre y médula ósea

22

Dr. Francisco Cuéllar ***Ambrosi***

El término "trasplante **de médula ósea" se está** reemplazando por uno más amplio, el de trasplante hematopoyético, porque **las** células **(*stem cells*)** trasplantadas se pueden obtener **no sólo de la** médula ósea sino también de la sangre periférica, el cordón umbilical o **la placenta.**

Con el trasplante **hematopoyético se puede** tratar una amplia gama de enfermedades *no malignas*, como las inmunodeficiencias congénitas, **las** hemoglobinopatías o los **desórdenes metabólicos** hereditarios, administrando **en estos casos un** sistema linfohematopoyético sano; **o *malignos*** como las leucemias agudas y crónicas, **los linfomas** y algunos tumores sólidos, al **permitir tanto su** erradicación con la aplicación **de altas dosis de** quimioterapia y radioterapia **que de otra forma** resultaría intolerable por la mielosupresión secundaria, como la manipulación de la reacción **injerto** contra tumor (efecto inmunológico) que coadyuva en la curación de la neoplasia.

Desde 1972 el Registro Internacional de **Trasplantes de médula ósea (IBMTR) estima que en el** mundo hay alrededor de 450 centros de trasplante hematopoyético y que en el año 2000 se realizaron alrededor de 15.000 trasplantes **alogénicos (donante HLA idéntico familiar o no relacionado) y** 25.000 autólogos (Figura **22-1). La caída de la** curva de los trasplantes **autólogos se debe a la** disminución de su aplicación en el tratamiento **de** cáncer de mama a partir **de 1998. La progresión** lenta de los alogénicos **se debe a la falta de** donantes apropiados **y al éxito limitado de los** trasplantes no relacionados y **a la aparición de** nuevos tratamientos oncológicos que compiten con esta modalidad de tratamiento. En Medellín se realizó el primer trasplante **hematopoyético en** 1976 en una paciente **con hemoglobinuria** paroxística nocturna que tenía donante trilliza. Desde ese entonces se han realizado 100 trasplantes para tratamiento de patologías neoplásicas con un tasa de supervivencia similar a la reportada por otros centros del mundo.

La célula hematopoyética

La célula hematopoyética tiene tres características que permiten su trasplante:

1. Su capacidad de regeneración.
2. Su capacidad para buscar los sitios que le permiten sobrevivir y proliferar.
3. Su capacidad para sobrevivir a la refrigeración y criopreservación.

En el humano, la infusión de un poco menos del 10% de médula ósea del donante produce un completo y sostenido reemplazo del sistema linfohematopoyético del receptor, de los macrófagos alveolares del pulmón, de las células de Kupffer del hígado, osteoclastos, células de Langerhans de la piel y de la microglía del cerebro.

Los mecanismos que le permiten a la célula hematopoyética buscar y anidar, una vez transfundida al receptor, no se conocen en su totalidad, pero parece que las selectinas del endotelio que se unen a las células hematopoyéticas tempranas son las responsables de su adhesión.

Finalmente, las células hematopoyéticas pueden sobrevivir a la criopreservación durante muchos años y hasta una semana con la simple refrigeración del banco de sangre. Esto permite su autotrasplante en el caso de que ocurra una recaída de la neoplasia de base o bien almacenarse mientras se administra el tratamiento preparativo intenso del trasplante mismo.

Material protegido por derechos de autor

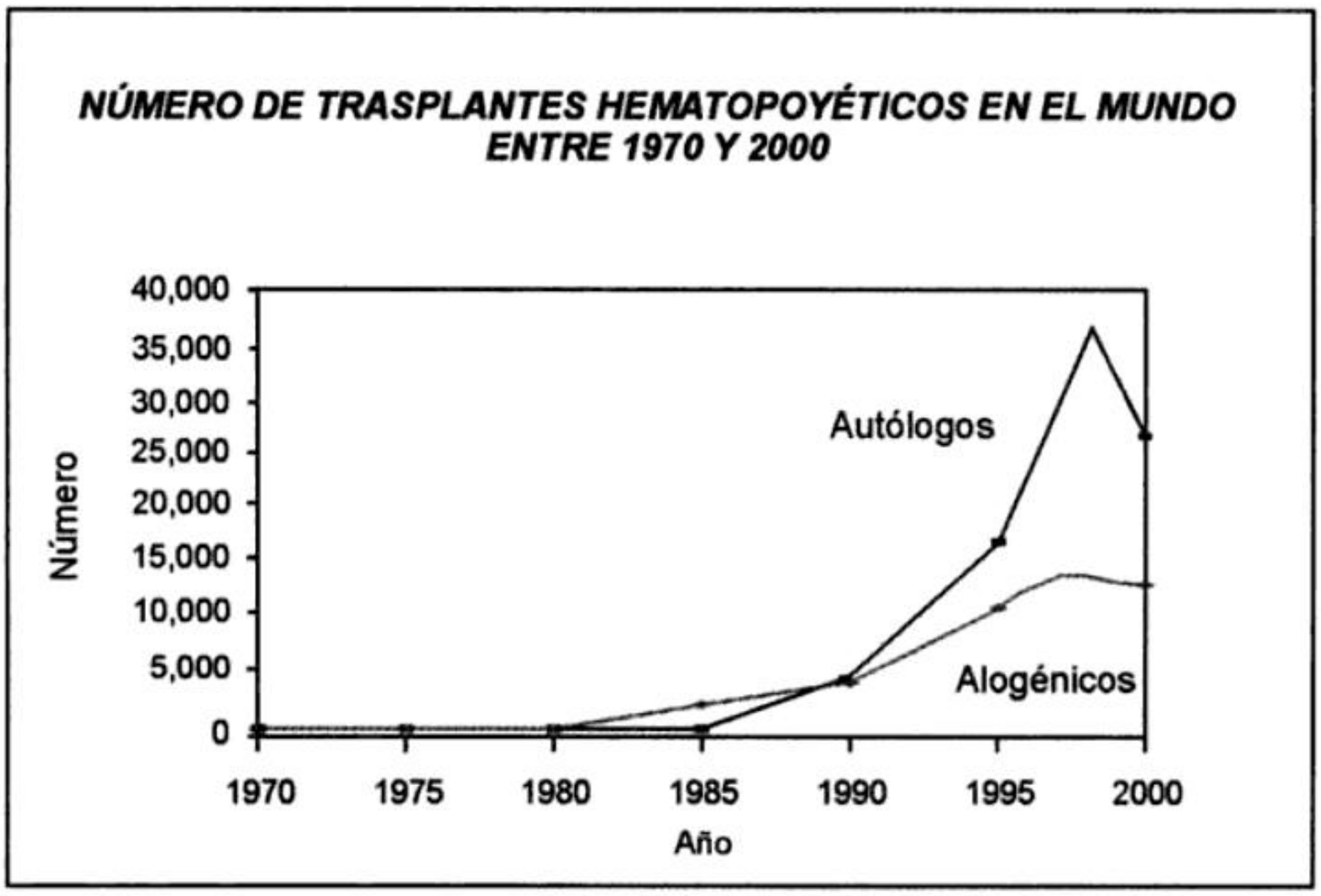


Figura 22-1. *(Tomado del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)*

La célula hematopoyética humana expresa diferentes antígenos de superficie. El CD34, se encuentra en el 1% a 5% de las células de la médula ósea y cuando se efectúa un cultivo de expansión, virtualmente todas las colonias celulares se derivan de esta fracción. Desde 1992, se han efectuado trasplantes exitosos con células CD34 seleccionadas positivamente en el humano. Las que tienen marcadores CD34+ y CD38-, aproximadamente el 10% de todas las CD34, son las que mejor pueden mantener la hematopoyesis *in vitro* a largo plazo por ser las más inmaduras.

Tipos de trasplante hematopoyétIco

El trasplante hematopoyético, según la relación entre el donante y el receptor, puede ser singénico, alogénico o autólogo. Según la fuente puede ser de médula ósea, de sangre periférica o de sangre placentaria.

El ***singénico*** se efectúa entre gemelos idénticos. La singenicidad se puede determinar por estudios de ADN. Son los mejores donantes de células hematopoyéticas porque no producen ni falla en la toma del injerto ni la enfermedad injerto contra huésped (GvHD). Este tipo de trasplantes son raros, en nuestra unidad de trasplantes se han efectuado dos de estos procedimientos.

En el ***alogénico***, las diferencias inmunológicas entre el donante y el receptor pueden causar injuria inmune al paciente, GvHD o pérdida del injerto por las células del receptor que sobreviven al tratamiento condicionante. Si dos personas no comparten todos los antígenos HLA, como en el caso del autólogo o el singénico, las células T del donante reaccionarán fuertemente contra las moléculas HLA diferentes expresadas en las superficie de las células del receptor.

Los genes que determinan las diferencias antigénicas mayores y menores del HLA están relacionados y tienden a heredarse juntos como haplotipos con bajas frecuencias de recombinación. Para un paciente dado hay un 25% de probabilidad de tener un hermano que haya heredado el mismo haplotipo paterno y materno, o sea, idéntico genotipo HLA. En Colombia, el número de hijos por familia, está entre 4 y 6, de ahí que la probabilidad de tener un hermano HLA idéntico sea entre 60% y 80% de acuerdo a la fórmula $1-(0.75)^n$ en donde *n* es el número de hermanos.

Los mejores resultados del trasplante hematopoyético se han obtenido con los donantes HLA idénticos; con los haploidénticos familiares con diferencia de uno o dos loci, los resultados son similares aunque con mayor incidencia de GvHD.

Material protegido por derechos de autor

Con diferencia, las complicaciones son más frecuentes, incluyendo la pérdida del injerto.

Los trasplantes con donantes no familiares o no relacionados se efectúan desde finales de los 70. El desarrollo de bancos de médula ósea y de sangre de cordón ha permitido que alrededor del 50% de los pacientes que no tienen un donante adecuado intrafamiliar lo encuentren en estos bancos. En la Universidad de Antioquia, se efectuó el primer trasplante alogénico no relacionado en el 2001, con sangre de cordón umbilical procedente del New York Blood Bank en un niño con adrenoleucodistrofia.

El trasplante ***autólogo*** consiste en la remoción, criopreservación o refrigeración y posteriormente reinfusión de las células hematopoyéticas con el objeto de restablecer la función hematopoyética después de la administración de altas dosis de quimioterapia o radioterapia. Este tipo de trasplantes tiene la ventaja de no complicarse con enfermedad injerto contra huésped y sus colaterales, con la desventaja de la ausencia del efecto injerto contra tumor y la posibilidad de contener células tumorales viables en el injerto. Se utilizan muchas técnicas físicas y químicas para purgar el injerto pero se desconoce cuál técnica es la mejor para prevenir la recaída. En los últimos años se ha utilizado el trasplante de sangre periférica autóloga movilizada con el objeto de disminuir la frecuencia de recaídas en aquellos pacientes que puedan tener enfermedad residual en su médula ósea y también aprovechando que muchos tumores sólidos rara vez hacen fase hémica como las leucemias. En Colombia los trasplantes autólogos se vienen realizando desde 1993 en Bogotá, Cali y Medellín. El Grupo de la Universidad de Antioquia no criopreserva las células hematopoyéticas, utiliza la refrigeración de las mismas a 4°C durante la administración del régimen preparativo del trasplante y los estudios de cultivos de médula ósea han mostrado viabilidad del 70% hasta una semana después de su obtención.

Las células hematopoyéticas madres (stem cells CD34+), normalmente circulan en la sangre periférica en muy pequeñas cantidades. El tratamiento pretrasplante con quimioterapia y/o factores de crecimiento granulocítico (G-CSF), durante cuatro o cinco días puede aumentar el número de stem cells por encima de 2.5×10^6 células/Kg de peso en los productos de citaféresis. Este número de células se ha demostrado que es suficiente para restaurar la hematopoyesis 14 días después del trasplante.

La sangre periférica se ha utilizado en el trasplante autólogo y el alogénico con algunas ventajas remarcables sobre la médula ósea: toma del injerto más rápida, menos días de hospitalización y por lo tanto menos mortalidad aunque hay controversia en si aumenta o no la incidencia de la GvHD. En la Universidad de Antioquia actualmente se utiliza de rutina el trasplante de sangre periférica tanto autólogo como alogénico con resultados muy similares a los reportados por los mejores centros de trasplante hematopoyético del mundo.

El trasplante de sangre de cordón umbilical o sangre placentaria es una fuente alternativa de células hematopoyéticas CD34+. El primer trasplante exitoso de células de cordón umbilical fue hecho en París al final de los años 80 en pacientes con anemia de Fanconi. El New York Blood Bank es el más grande del mundo y actualmente se puede encontrar una sangre placentaria para el 85% de los pacientes que no tienen un donante intrafamiliar adecuado. Las ventajas de este tipo de trasplantes es la baja incidencia de GvHD por su baja proporción de células T maduras. La desventaja de la sangre de cordón es que la toma del injerto es mucho más lenta y la recuperación de las plaquetas mucho más tardía. Un resumen de los primeros 272 trasplantes de sangre de cordón no relacionada reportados por el New York Blood Bank Center reportó toma del injerto en el 90% de los pacientes, aunque el tiempo para la toma del injerto fue significativamente prolongado, 24 días para tener persistentemente neutrófilos por encima de 500/mm^3 y 72 días para lograr independencia de transfusión de plaquetas. Se encontró también una relación directa entre el número de células nucleadas en la sangre placentaria infundidas y la velocidad de la toma del injerto. La incidencia de GvHD grados III y IV fue del 40%. En Colombia, como ya se mencionó antes, se vienen efectuando trasplantes de células de cordón umbilical en Medellín y Cali.

PROCEDIMIENTO DEL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Regímenes condicionantes

Los tres principales objetivos del régimen condicionante son el crear un espacio, la inmunosupresión y la erradicación de la enfermedad. El régimen apropiado para cada paciente depende de la enfermedad, la edad y condición del paciente y también del tipo de trasplante que se vaya a hacer.

En un extremo, el paciente con inmunode-

Material protegido por derechos de autor

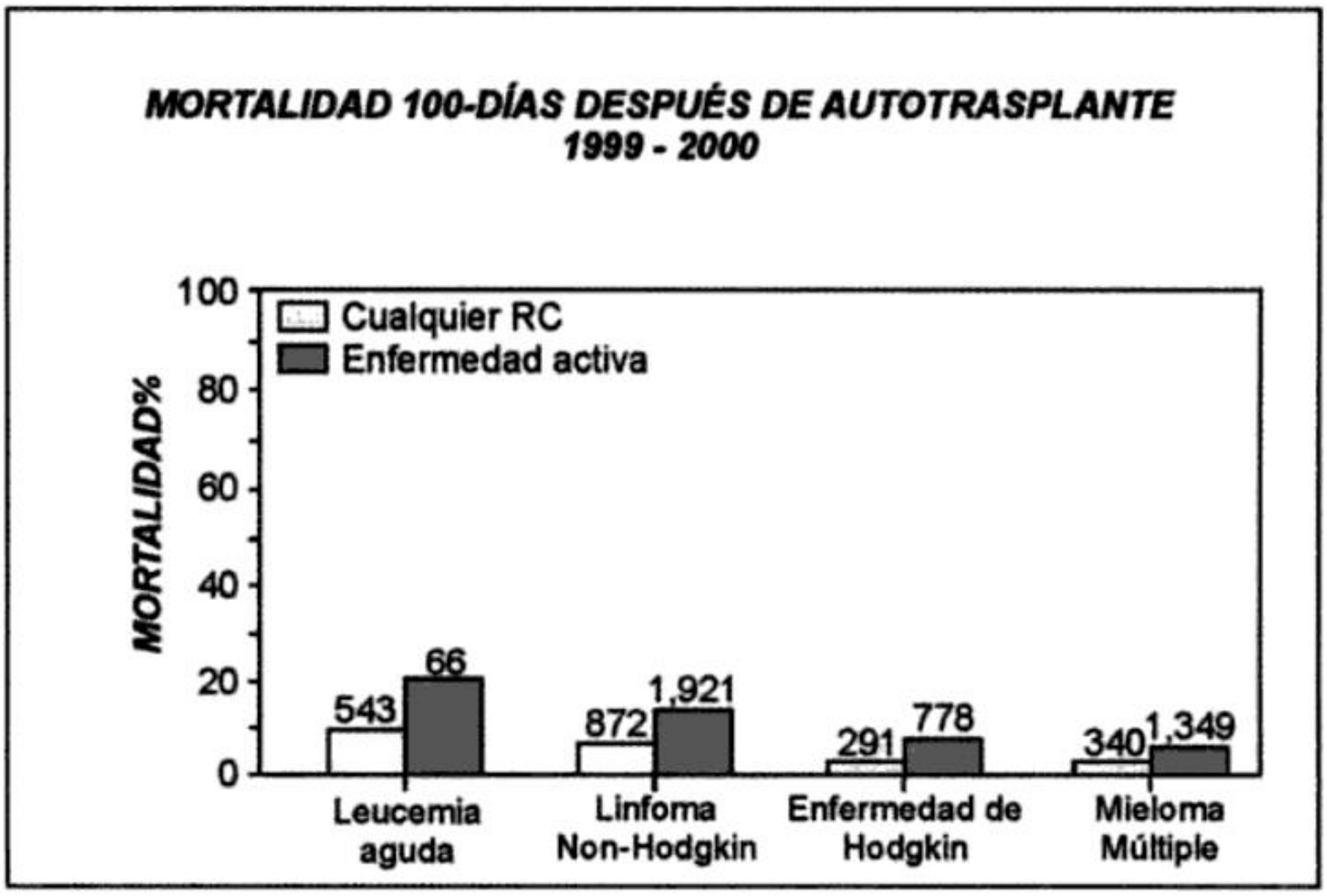


Figura 22-4. *(Tomado del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)*

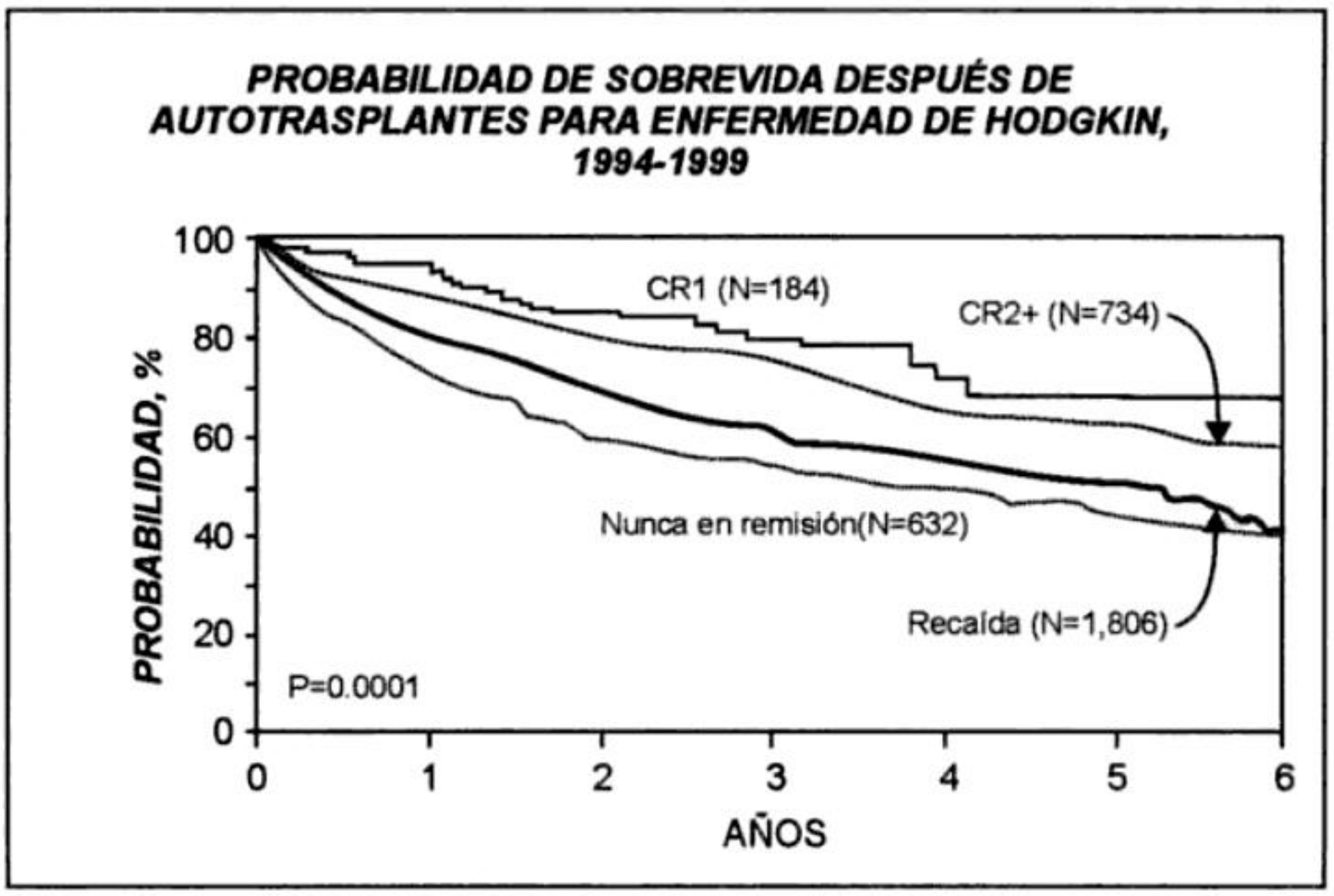


Figura 22-5. *(Tomado del IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002)*

Material protegido por derechos de autor

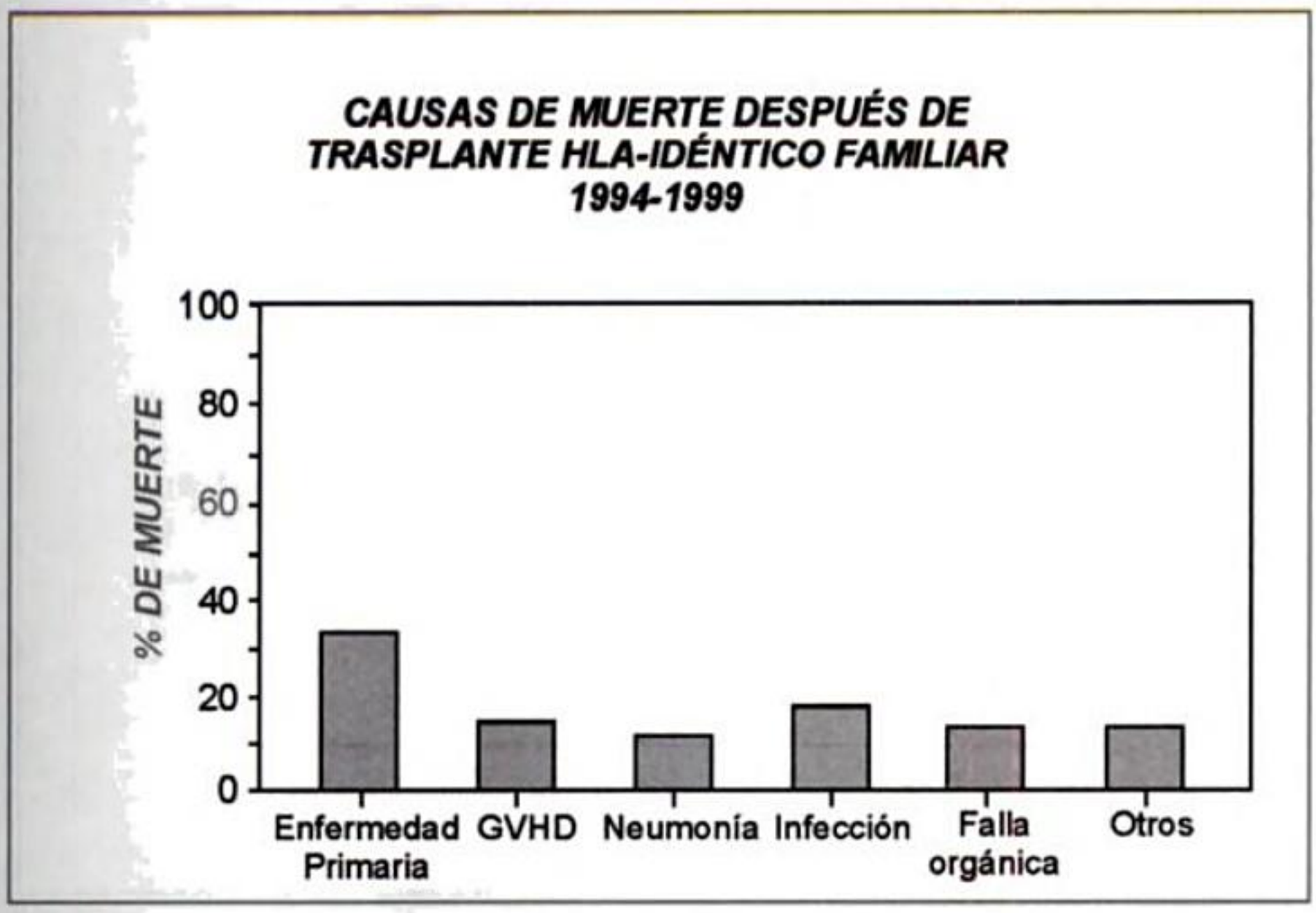


*Figura 22-6. (Tomado del **IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002**)*

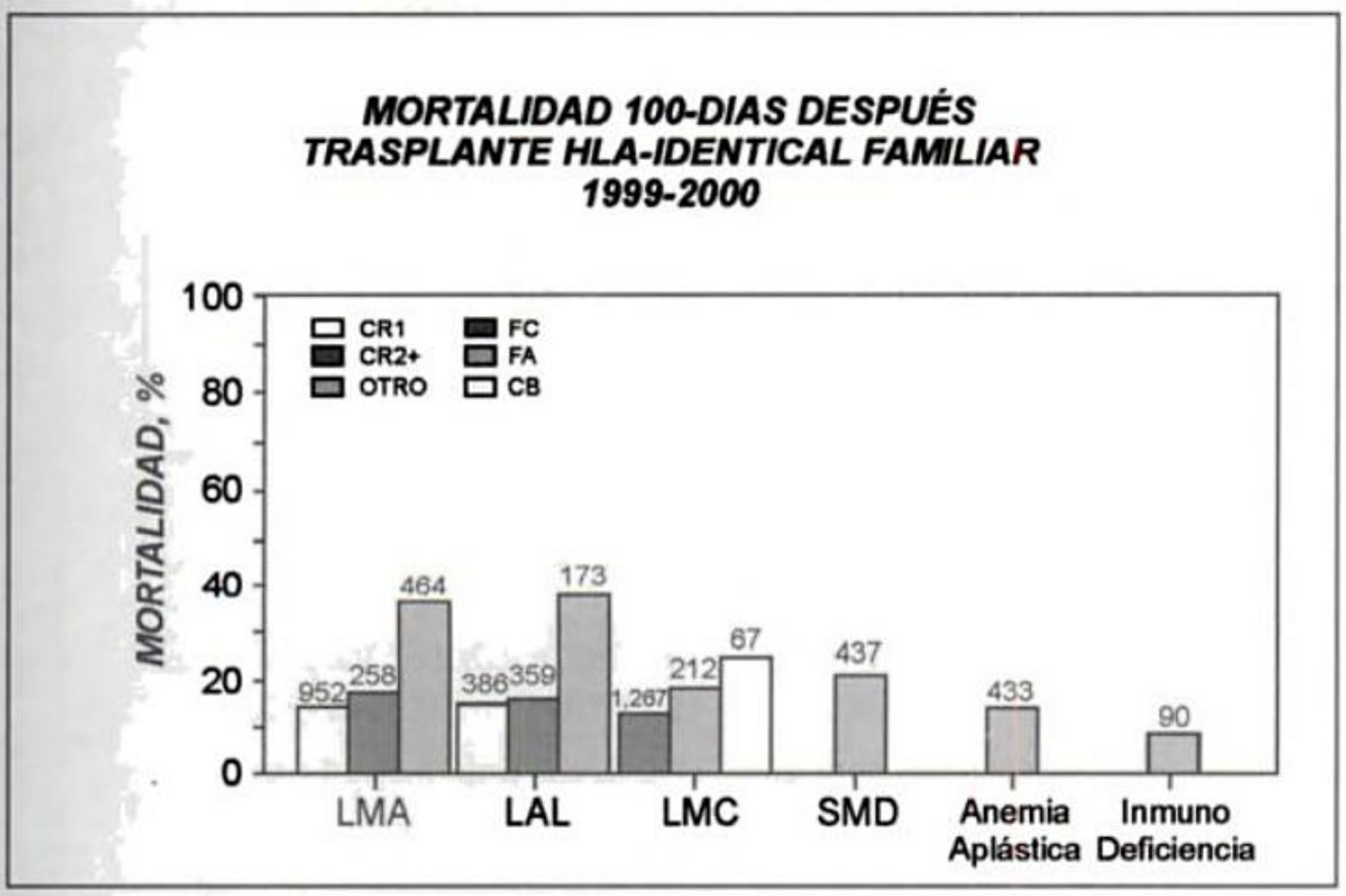


***Figura 22-7.** (Tomado del **IBMTR, State of the Art in Blood and Marrow Transplantation CD, 2002**)*

Material protegido por derechos de autor

Inmunobiología del trasplante hematopoyético

23

Dra. Margarita María ***Velásquez Lopera***
Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi
Dr. Luis Fernando García Moreno

INTRODUCCIÓN

El desarrollo moderno de **los trasplantes hematopoyéticos** comenzó en **la década de los 70 por** Donnal Thomas y colaboradores, quienes **describieron** el modelo preclínico **en perros, el uso de** metotrexate para profilaxis de la enfermedad **injerto** contra hospedero y la técnica de administración de la irradiación corporal total. En la década de los 60, Gatti y cols. reportaron los primeros trasplantes exitosos en pacientes con inmunodeficiencias primarias quienes no requirieron inmunosupresores postrasplante.

Dos hechos fundamentales han permitido **el** avance de los trasplantes hematopoyéticos: **el** descubrimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), a principios de los 50, que posibilitó la selección de los donantes, y el desarrollo de medicamentos inmunosupresores.

En el campo de los trasplantes hematopoyéticos existe una intensa investigación básica y clínica dirigida a la comprensión de los mecanismos inmunopatológicos de las enfermedades neoplásicas y no neoplásicas con el fin de ampliar sus aplicaciones. Los retos más importantes son los de optimizar el tratamiento inmunosupresor para minimizar los efectos secundarios de infección y desarrollo de malignidades, e idear estrategias de manipulación específica del sistema inmune que permitan preservar el efecto injerto contra leucemia y prevenir y tratar eficientemente la enfermedad injerto contra hospedero.

Autólogo:	trasplante de las células hematopoyéticas del mismo individuo.
Singénico:	trasplante entre gemelos idénticos.
Alogénico:	trasplante de células hematopoyéticas provenientes de un donante o de un banco de células hematopoyéticas.
Régimen condicionante:	administración de radioterapia y/o quimioterapia en el periodo pretrasplante para producir ablación medular.
Trasplante mieloablativo:	en el régimen condicionante se administran altas dosis de radioterapia y/o quimioterapia para ablación completa de la médula ósea.
Trasplante no mieloablativo o minitrasplante:	en el régimen condicionanate se administran dosis menores de quimioterapia y/o radioterapia. La ablación de la médula es parcial, suprimiendo las funciones inmunológicas de la médula ósea, pero preservando la hematopoyesis. La toxicidad es menor.
Trasplante de células de cordón umbilical:	la fuente de las células madre hematopoyéticas es la sangre placentaria, la cual es criopreservada hasta la administración al receptor.

Nomenclatura del trasplante hematopoyético.

Material protegido por derechos de autor

CARACTERÍSTICAS DEL INJERTO HEMATOPOYÉTICO

El injerto hematopoyético está conformado principalmente por las células madres pluripotenciales identificables por el marcador de membrana CD34+, y otras células diferenciadas, de las cuales los linfocitos T son los más importantes.

Las células madre hematopoyéticas o "stem cells" presentan dos características fundamentales: son capaces de auto-replicarse y pueden dar lugar a la diferenciación terminal de las líneas eritroide, mieloide, megacariocítica y linfoide. El restablecimiento de la hematopoyesis después de un régimen condicionante mieloablativo depende del trasplante de nuevas células madre y de su habilidad para localizarse en la médula ósea del receptor. Estas células llegan por la circulación hasta los sinusoides medulares de donde pasan al espacio extravascular y se adhieren al estroma para iniciar su diferenciación. La toma del injerto hematopoyético depende en gran medida de la cantidad de células CD34+ presentes en él.

En los últimos años la investigación ha permitido desarrollar estrategias para la purificación, manipulación, cultivo y movilización de las células madre hematopoyéticas. Estas células pueden ser tomadas de la médula ósea del donante (cresta iliaca) o ser movilizadas a la sangre periférica luego de la estimulación con G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). La sangre placentaria, obtenida del cordón umbilical después del nacimiento es una fuente importante de células CD34+.

El injerto hematopoyético contiene además numerosos linfocitos T responsables de las reacciones alogénicas que causan la enfermedad injerto contra hospedero (EICH) y el efecto injerto contra tumor, por medio del cual se produce la curación de las neoplasias. Es así como los trasplantes depletados de células T tienen menor frecuencia de enfermedad injerto contra hospedero y mayor frecuencia de recaídas tumorales.

EL PAPEL DEL SISTEMA HLA EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Uno de los principales factores determinantes del éxito del trasplante es la adecuada selección del donante. Las diferencias en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, HLA en la especie humana, son el factor de riesgo más importante para la enfermedad injerto contra hospedero, la principal complicación del trasplante hematopoyético.

Los antígenos de histocompatibilidad son el blanco principal de la reacciones inmunológicas en los trasplantes de hematopoyéticos, por esta razón, la selección de los donantes se basa en el estudio del HLA. En el trasplante alogénico se seleccionan idealmente los donantes HLA idénticos con el receptor o con las mínimas incompatibilidades posibles.

Se reconocen dos tipos de antígenos de histocompatibilidad: los mayores y los menores. Este complejo está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 en la región 6p21.3 y se compone de tres grupos de genes ligados (Figura 23-1). Esta es la región del genoma más densamente poblada por

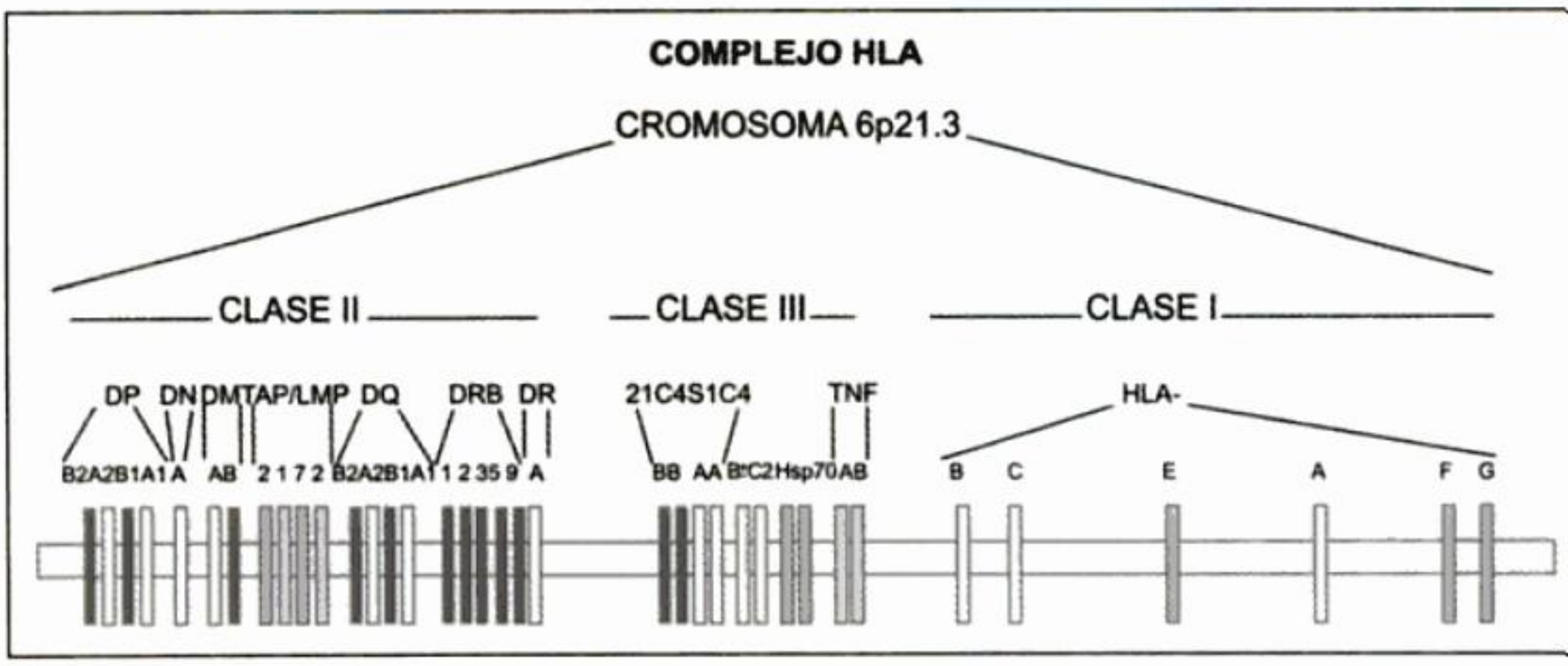


Figura 23-1. *Complejo mayor de histocompatibilidad humano o sistema HLA.*

Material protegido por derechos de autor

genes. Una de las características de los genes del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) es su extenso polimorfismo, encontrándose más de 800 alelos de HLA clase I y clase II.

Genes clase I

Existen dos tipos de antígenos clase I: *los antígenos clásicos de histocompatibilidad* ***(clase Ia)*** HLA-A, HLA-B y HLA-C, altamente polimórficos y presentes en la membrana de casi todas las células nucleadas, y *las* ***moléculas no clásicas (Clase Ib)***, codificadas por los loci HLA-E, HLA-F y HLA-G, cuyos productos son poco polimórficos y de distribución tisular limitada. Los productos de los genes HLA clase I clásicos son los principales blancos de las reacciones inmunes en el trasplante hematopoyético.

La molécula de HLA clase I está formada por una cadena glicoprotéica pesada y una cadena liviana, la β2 microglobulina, unidas no covalentemente. La cadena pesada forma 3 dominios extracelulares (α1, α2 y α3), uno transmembrana y uno intracelular. La estructura tridimensional presenta una hendidura formada por los dominios α1 y α2; en estos dominios se encuentran las variantes alélicas. La hendidura es ocupada por péptidos de 8 a 10 aminoácidos para ser reconocidos en la superficie celular. Se han descrito numerosas variaciones alélicas: 243 HLA-A, 478 HLA-B y 115 HL-C, hasta ahora (Figura 23-2).

Genes clase II

Estos genes codifican las cadenas α y β que están unidas no covalentemente, dan lugar a los heterodímeros HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DO y HLA-DM. Cada una de las cadenas α y β contiene dos dominios (α1 y α2; β1 y β2) extracelulares, uno transmembrana y uno intracitoplasmático. Las variaciones alélicas se encuentran en los dominios α1 y β1 que forman una hendidura similar a la de las moléculas de clase I, capaz de albergar péptidos de mayor tamaño (15 a 24 residuos). Se conocen numerosos alelos para cada uno de los loci que dan lugar a una gran variabilidad genética. Hasta el momento el número de alelos conocidos para cada uno de los loci es el siguiente: DRA 3, DRB 378, DQA1 22, DQB1 51, DPA1 20, DPB1 97, DMA 4, DMB 6 y DOA 8, generando una gran variabilidad genética.

Las moléculas de clase II se expresan constitutivamente en la membrana de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, linfocitos B y macrófagos) y en forma inducible en las células endoteliales y epiteliales.

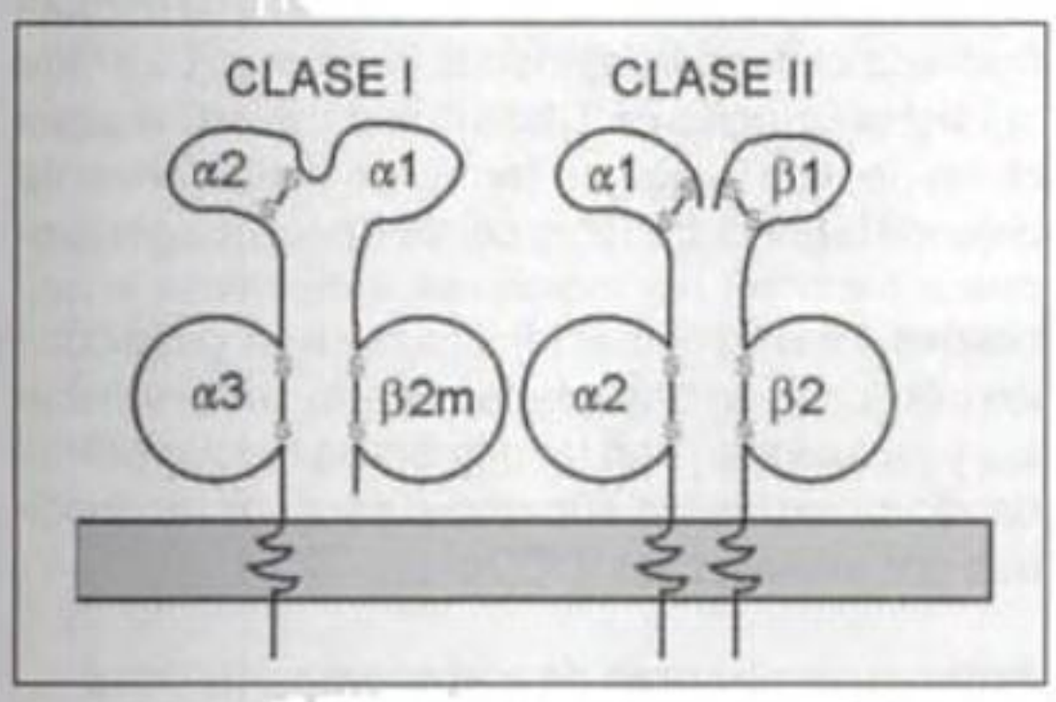


Figura 23-2. *Estructura* ***de las moléculas clase I y clase II del MHC.***

Genes clase III

Están localizados entre la región de clase II y clase I, es un grupo heterogéneo de genes con diferentes funciones. Estos genes codifican proteínas esenciales para la activación del sistema del complemento por la vía clásica (C4 y C2) y por la vía alterna (Bf), los genes de la proteína de choque térmico 70 (HSP70) y de los factores de necrosis tumoral alfa y beta (TNFα y TNFβ), entre otros.

Genética del sistema HLA

Los genes del sistema HLA se heredan en forma mendeliana, autosómica y codominante con una baja frecuencia de recombinación entre ellos. Como los diferentes loci se encuentran estrechamente ligados, los alelos de uno de los cromosomas se heredan en un bloque conocido como haplotipo (genotipo haploide), de tal manera que el genotipo de cada individuo está constituido por un haplotipo paterno y uno materno.

Existen cuatro posibles genotipos en la descendencia de una pareja, lo que se traduce en una probabilidad de 25% que 2 hermanos sean HLA-idénticos, 50% que sean HLA-haploidénticos y 25% que no compartan ningún haplotipo; los padres e hijos son haploidénticos por definición (Figura 23-3).

El sistema HLA es el más polimórfico de los sistemas genéticos conocidos, lo que sugiere que ha estado sometido a una gran presión selectiva y que, teóricamente, pueden existir millones de combinaciones alélicas. La frecuencia de cada uno de los alelos es variable dependiendo del grupo étnico. Es por esto que la posibilidad de encontrar un donante hematopoyético con buena compatibilidad

Material protegido por derechos de autor

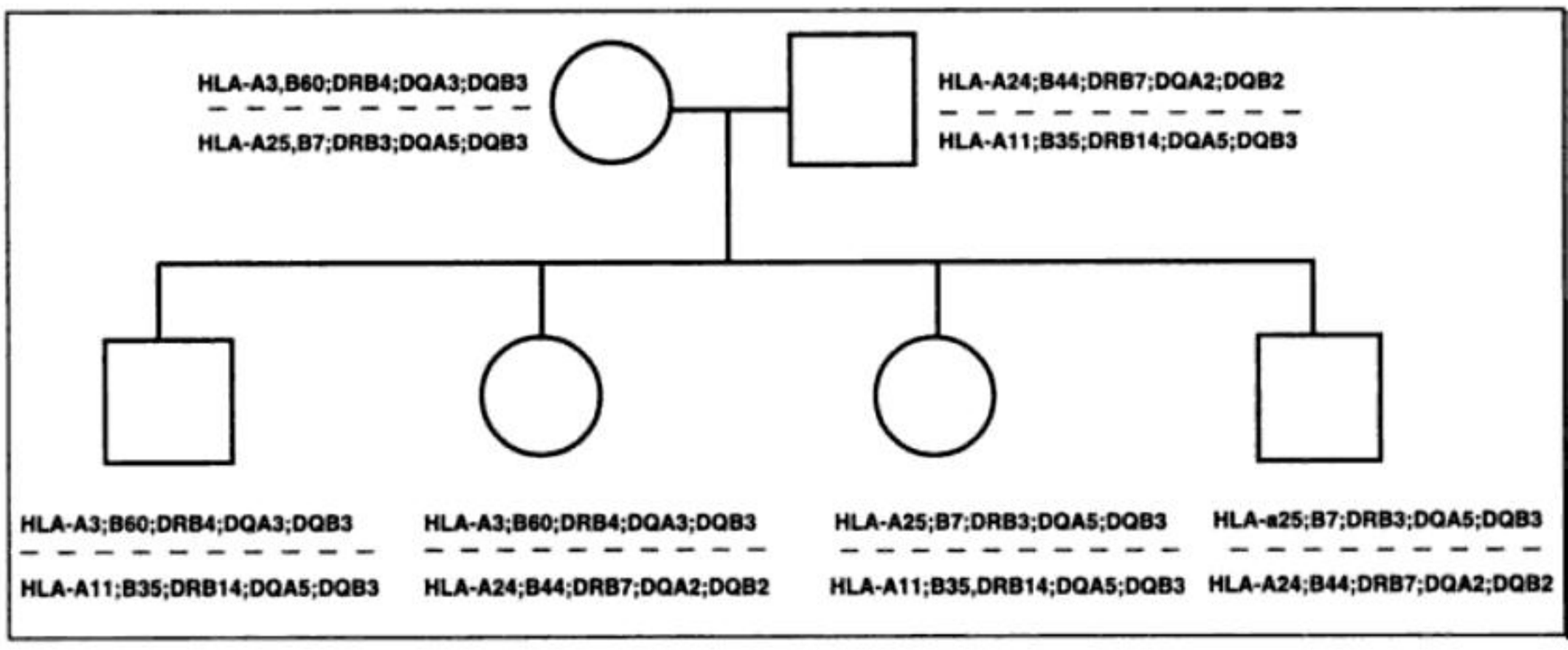


Figura 23-3. *Herencia de los alelos HLA.*

HLA en los bancos y registros internacionales, depende de la diversidad genética de la población y de la procedencia étnica de sus donantes.

Funciones de las moléculas de HLA

Las moléculas del MHC son proteínas unidoras y presentadoras de péptidos antigénicos a los linfocitos T. Las APC (Células Presentadoras de Antígenos), procesan las proteínas, propias o extrañas, generando los péptidos con los determinantes antigénicos o epítopes contra los que se dirigirá específicamente la respuesta inmune. Las vías más importantes de presentación antigénica son la vía endógena o de clase I y la vía exógena o de clase II.

Vía endógena de presentación de antígenos: por la vía endógena o de clase I, se presentan los péptidos derivados de las proteínas sintetizadas en las células. Las proteínas presentes en el citosol son marcadas por la ubiquitina que les permite unirse a los proteosomas, un complejo de subunidades de proteasas multicatalíticas donde las proteínas se reducen a péptidos. Los péptidos son transportados al retículo endoplásmico (RE) por TAPs (proteínas transportadoras), donde están la moléculas MCH clase I recientemente sintetizadas y se ubican en la hendidura. Las moléculas de clase I cargadas con los péptidos son transportadas por el aparato de Golgi hasta la membrana celular donde serán reconocidas por los linfocitos T CD8+. Existen evidencias experimentales de que antígenos externos endocitados por las APC pueden escapar de las vesículas endocíticas y ser procesados en forma similar a los antígenos endógenos.

Vía exógena de presentación de antígenos: la vía exógena o de los clase II, permite el procesamiento y presentación de antígenos que entran a las APC por pinocitosis o por internalización mediada por receptores. Los antígenos endocitados se localizan en los endosomas tempranos donde van a ser dirigidos a un compartimiento endosomas-lisosomas especializado para ser degradados a péptidos por acción de las proteasas y el pH ácido.

El heterodímero de clase II se forma por las moléculas α y β insertadas en las membranas del RE, donde se encuentra asociado a la cadena invariante (Ii). Una parte de la cadena Ii ocupa la hendidura entre los dominios α1 y β1. El complejo α-β-Ii es transportado a través del Golgi hasta los endosomas tempranos y al compartimiento endosomas-lisosomas, donde se degrada parcialmente la cadena Ii dejando el fragmento CLIP (de las siglas en inglés de "Class II-associated invariant chain peptide"), que es removido posteriormente dejando la hendidura libre para los péptidos generados a partir de las moléculas antigénicas endocitadas. Las moléculas MHC clase II cargadas con los péptidos son trasladadas dentro de las vesículas y se fusionan con la membrana celular permitiendo su expresión superficial para ser reconocidas por los linfocitos T CD4+.

Antígenos menores de histocompatibilidad

La influencia de los antígenos menores de histocompatibilidad ha sido evaluada en receptores

Material protegido por derechos de autor

- Disparidad HLA
- Disparidad en antígenos menores
- Diferencias de sexo donante- receptor (donante mujer, receptor hombre)
- Aloinmunización del donante (embarazos y transfusiones)
- Receptor de edad avanzada
- Altas dosis de radioterapia en el régimen condicionante
- Alto número de células T en el injerto
- Serología positiva para citomegalovirus
- Fuente de las células madres

***Tabla 23-2.** Factores de riesgo de la EICH.*

ción importante del trasplante hematopoyético que puede comprometer la vida de los pacientes.

La EICH tiene dos formas clínicas: la aguda se presenta en los primeros 100 días postrasplante y la crónica luego de 100 días. La EICH aguda se caracteriza por una respuesta inflamatoria en la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado, favorecida por el daño de los epitelios durante el régimen condicionante que incrementa los mediadores inflamatorios. La EICH crónica es semejante a una enfermedad autoinmune con gran producción de aloanticuerpos y autoanticuerpos (Tabla 23-3).

EFECTO INJERTO CONTRA LEUCEMIA

Es el efecto antitumoral benéfico que se produce en las reacciones de injerto contra hospedero, por medio del cual se mantiene la remisión de la enfermedad maligna. Es mediado por **células T inmunes maduras presentes en el injerto.** El efecto injerto contra leucemia fue descrito inicialmente en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica y posteriormente en pacientes con otro tipo de malignidades como leucemias linfoides, linfoma y tumores de órganos sólidos.

Las células T son las dominantes de la respuesta de Injerto contra Leucemia, adicionalmente se han implicado a las células NK, cuya acción tumoricida se incrementa por las citoquinas liberadas por las células CD4+. Se han descrito diferentes mecanismos citotóxicos, entre los que se incluyen citotoxicidad por células CD4+ y CD8+ a través de mecanismos de Perforinas y Fas L, los cuales promueven la apoptosis de células tumorales. Los mecanismos celulares exactos que diferencian la EICH y el efecto injerto contra leucemia no están completamente esclarecidos; se ha descrito que el efecto injerto contra Leucemia Mieloide, a diferencia de la EICH, no es mediado por la vía del TNFα.

El efecto injerto contra células plasmáticas induce la disminución gradual de las isohemaglutininas antidonante después de trasplantes alogénicos con disparidad en grupos sanguíneos ABO. Este efecto destruye gradualmente las células plasmáticas productoras de IgG e IgM disminuyendo las necesidades de transfusiones en estos pacientes.

Uno de los objetivos en trasplantes hematopoyéticos es promover el efecto injerto contra tumor, para lo cual se han desarrollado estrategias como las transfusiones de linfocitos del donante en el período postrasplante en pacientes que tienen recaída o para potenciar los trasplantes no mieloablativos. Estas transfusiones incrementan el efecto contra tumor pero no están exentas de los riesgos de EICH, por lo que es necesario conocer mejor los mecanismos que diferencian ambas entidades para diseñar terapias específicas.

Rechazo del injerto hematopoyético

La toma del injerto hematopoyético se define como la presencia de 500 neutrófilos en sangre periférica por tres días consecutivos. El rechazo se manifiesta como falla del injerto con evidencia celular o serológica de reaparición de las células linfoides del paciente, generalmente linfocitos T, con o sin reaparición del resto de la hematopoyesis. La probabilidad de rechazo en el trasplante alogénico es de 2.3-4.1% y se relaciona con el grado de incompatibilidad HLA (Tabla 23-4).

ESTUDIO INMUNOLÓGICO PARA TRASPLANTES

El estudio inmunológico busca fundamentalmente detectar la presencia de anticuerpos en el receptor que pudieran reaccionar con los antígenos del donante y determinar el grado de similitud, o compatibilidad, entre el donante y el receptor, para el sistema HLA. En los trasplantes de células hematopoyéticas la compatibiliad idealmente debe ser total. En los trasplantes de células de cordón umbilical se acepta una compatibilidad de 4 de los 6 HLA entre la unidad de sangre placentaria y el receptor, debido a que esta sangre induce menor aloreactividad. Los avances en el manejo inmuno-

Material protegido por derechos de autor

Las pruebas cruzadas de citotoxicidad se realizan con poblaciones separadas de linfocitos T y B para identificar **anticuerpos dirigidos contra los** antígenos HLA clase I, **presentes en ambas poblaciones**, y anticuerpos **contra antígenos HLA clase** II, presentes sólo **en los linfocitos B.**

Se han desarrollado **otras técnicas como la** citometría de **flujo y el ELISA que ofrecen una** mayor sensibilidad y permiten detectar **anticuerpos** no fijadores de complemento, **pero no están disponibles en todos los laboratorios de trasplantes.**

Tipificación HLA

La genotipiticación **del HLA se hace mediante dos** técnicas de reacción **en cadena de polimerasa** (PCR), conocidas como SSO **(del inglés "sequence-specific oligonucleotides") y SSP (del inglés** "sequence-specific **primers"). La técnica más utilizada en la actualidad es el PCR-SSP la cual utiliza** un cebador genérico que corresponde a secuencias no polimórficas y **múltiples cebadores específicos** que permiten diferenciar los alelos. **En el PCR-SSP** se hacen tantas **amplificaciones como alelos se** quieran estudiar y luego los amplicones se analizan por medio de una **electroforesis en gel de agarosa.**

PERSPECTIVAS EN INMUNOLOGÍA DE TRASPLANTES

Los trasplantes **hematopoyéticos han permitido el** tratamiento curativo **de múltiples enfermedades.** Aunque su técnica **ha tenido varias modificaciones** y existen grandes **avances en el desarrollo de** terapias inmunosupresoras, **la enfermedad injerto contra hospedero, las infecciones y las enfermedades linfoproliferativas postrasplante, siguen siendo complicaciones importantes.**

La aspiración máxima en inmunología de trasplantes es desarrollar métodos para inducir tolerancia espeCífica contra los antígenos del injerto, lo que permitiría disminuir las reacciones de injerto contra hospedero conservando intacta la respuesta antitumoral. La inducción de tolerancia en modelos experimentales se ha logrado en múltiples formas y es claro que puede establecerse a nivel periférico, esto es, en linfocitos T inmunocompetentes presentes en los órganos linfoides periféricos (bazo, ganglios y nódulos linfáticos). Su aplicación en humanos se visualiza en un futuro próximo. Los mecanismos de tolerancia descritos hasta el momento en los modelos experimentales son: deleción clonal, ignorancia inmunológica, extinción clonal, anergia, desviación inmune, supresión y celulas veto. El reto actual de la inmunología de trasplantes es comprender los mecanismos de no rechazo, o sea de tolerancia, tanto en los modelos experimentales como en los humanos, aprender a inducirlos y mantenerlos para disminuir y eliminar la terapia inmunosupresora utilizada en la actualidad, evitando los riesgos derivados de la inmunosupresión (Figura 23-7).

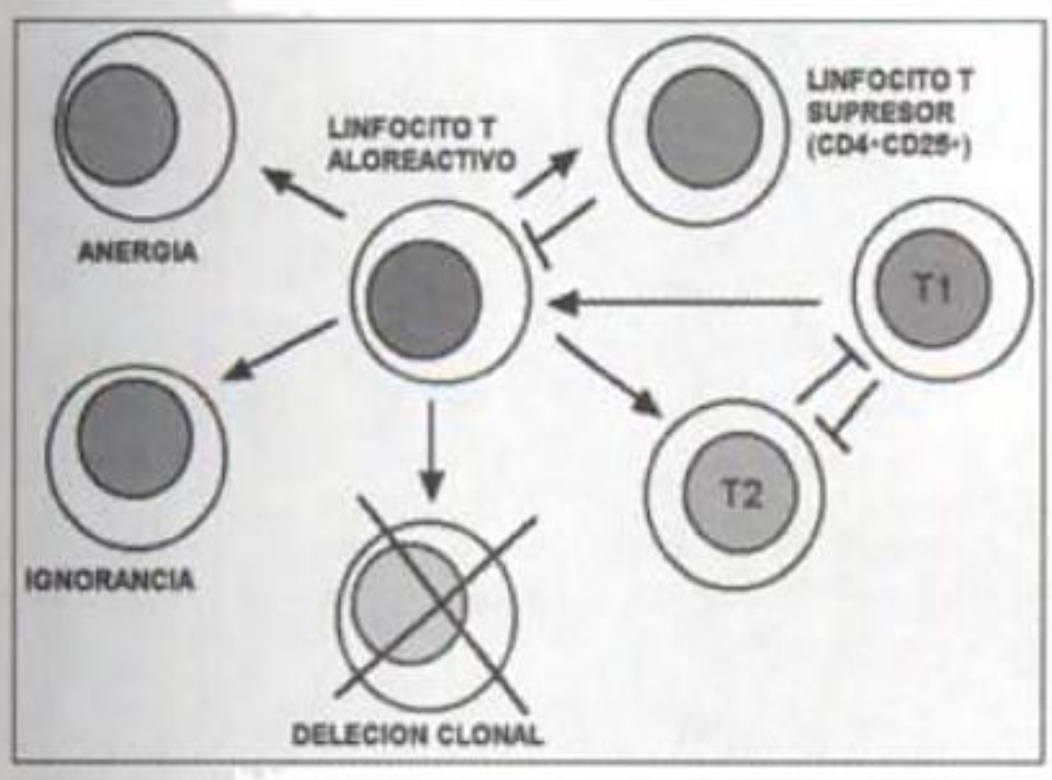


Figura 23-7. Mecanismos de tolerancia inmunológica.

LECTURAS RECOMENDADAS

Alvarez CM, Fernández D, Builes M et al. Intragraft cytokine expression in heart transplants with mild or no histological rejection. Clin Transplantation 2001; 15:228-35.

Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous Graft-versus-Host disease. *Arch Dermatol*. 1998; 134(5): 602-612.

Campbell JDM, Cook G, Holyoake TL. Evolution of bone marrow transplantation -the original immunotherapy. Trends Immunol 2001; 22: 88-92.

Ferrara JLM, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic mechanism of acute graft-vs.-host disease. *Bone Marrow Trasplant* 1999; 347-356.

Gómez MV, París SC, García LF. Role of the direct allogeneic activation pathway in kidney allograft rejection. Transplantol 1996; 7:47-53.

Gould DS, Auchinloss H. Direct and indirect recognition: The role of MHC antigens in graft rejection. Immunol Today 1999; 20:77-82.

Hsieh MH, Patterson AE, Korngold R. T-cell subsets mediate graft-versus-myeloid leukemia responses via different cytotoxic mechanis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 231-240.

Material protegido por derechos de autor

Lanzavecchia A. Mechanisms of antigen uptake for presentation. Curr.Opin.Immunol. 1996; 8:348-54.

Madsen JC. Tailoring tolerance to prevent chronic rejection. Transplantation 2001; 72:S10-S12.

Paul WE. (Ed.). Fundamental Immunology. 4th Ed. Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, 1998

.**Rodríguez PC, Palacio JL, Arango L, Henao JE, García LF.** Detection of allo- and autoantifodies in kidney transplantation by flow cytometry. Transplant Proc 1999; 31:282-4.

Rodríguez PC, Arroyave IH, Mejía G, García LF. Detection of alloantibodies against non-HLA antigens in kidney transplantation by flow cytometry. Clin Transplantation 2000; 14: 472-8

Spitzer TR, McAffe S, Sackstein R, Colby C, Sykes M. Intentional induction of mixed chimerism and achievement of antitumor responses after nonmyelablative conditioning therapy and HLA-matched donor bone marrow transplantation for refractory hematological malignances. *Biology Blood Marrow Transplant* 2000; 6 (3A): 309-320.

Starzl TE, Zinkernagel RM. Transplantation tolerance from a historical perspective. Nature Rev Immunol 2001; 1: 233-9.

Tanaka J, Asaka M, Imamura M. T-cell co-signalling molecules in graft-versus-host disease, *Ann Hematol* 2000; 9(6): 283-290.

Tilney NL, Strom TB, Paul LC. (Eds). Transplantation Biology. Cellular and molecular aspects. Lippincott-Raven Publ. Philadelphia. 1996.

Thiru, S, Waldmann H. Pathology and immunology of transplantation and rejection. Blackwell Science Ltd, Oxford, 2001

Waller EK, Boyer M. New strategies in allogeneic stem cell transplantation: immunotherapy using irradiated allogeneic T cells. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(suppl 2): S20-S24.

Material protegido por derechos de autor

Enfermedad injerto contra huésped

24

Dra. Margarita María ***Velásquez Lopera***

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal complicación de los trasplantes de células hematopoyéticas y de órganos que contienen células linfoides. Las diferencias antigénicas entre el tejido injertado y el receptor, inducen una cascada inmunológica que produce diversas manifestaciones clínicas inflamatorias y/o fibrosantes desde leves a muy severas, que pueden comprometer la vida del paciente.

La EIcH es una entidad frecuente debido a la implementación de los trasplantes hematopoyéticos como herramienta terapéutica para diversas patologías neoplásicas y no neoplásicas. Los pacientes que reciben un trasplante alogénico son los más afectados por EIcH.

La denominación inicial de EIcH fue propuesta por Billingham en 1966, quien enunció los siguientes criterios para la presentación de esta entidad:

1. El injerto debe contener células inmunológicamente competentes.
2. Antígenos tisulares del hospedero diferentes de los del donante.
3. Receptor inmunocomprometido.

La EIcH tiene dos formas clínicas, EIcH aguda y crónica, con características clínicas, inmunológicas e histológicas diferentes.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA

La EIcH aguda se presenta en los primeros 100 días postrasplante, especialmente entre los días +7 a +21 y la EICH crónica, después de 100 días. Estas diferencias entre aguda y crónica basadas en el tiempo postrasplante han sido reevaluadas al reportarse numerosos casos de pacientes con manifestaciones clínicas de EICH crónica en los primeros 100 días postrasplante y casos de EICH aguda después de 100 días.

Según las diferentes series, la EICH aguda se presenta entre el 6 y el 90% de los pacientes, según los protocolos de trasplante, la profilaxis y los factores de riesgo. En adultos que reciben un trasplante alogénico HLA idéntico, la frecuencia promedio de presentación de EIcH aguda es 35%.

Los factores de riesgo son:

- Edad avanzada del receptor.
- Disparidad en el HLA.
- Diferencias de sexo donante/receptor, (donante mujer multípara y/o que ha recibido transfusiones).
- Uso de irradación en el régimen condicionante.
- Dosis subóptimas de inmunosupresores.

La EIcH se dispara en el tejido injertado por el reconocimiento de antígenos específicos y dispares del hospedero. Se caracteriza por inflamación epitelial selectiva que afecta la piel, el tracto gastrointestinal, el hígado, las glándulas exocrinas y los bronquios.

Manifestaciones clinicas

Compromiso cutáneo: es el más común. Se manifiesta por prurito o sensación de dolor cutáneo y erupción maculopapular. El eritema palmar y plantar y coloración violácea en los pabellones auriculares y el cuello, son característicos de la EICH aguda. En algunos casos se presentan formas hiperagudas severas con eritrodermia y necrólisis epidérmica.

Material protegido por derechos de autor

Compromiso hepático: es el segundo en frecuencia, se manifiesta por hepatomegalia, ictericia e incremento en las transaminasas y la bilirrubina conjugada. La ictericia colestásica es común, pero la falla hepática y la encefalopatía debido únicamente a EIcH aguda es rara. Debe diferenciarse de la hepatotoxicidad por drogas, infecciones y enfermedad venooclusiva hepática.

Compromiso del tracto gastrointestinal: la EIcH aguda afecta especialmente la porción distal del intestino delgado y el colon, comprometiendo en menor frecuencia el estómago y el duodeno. Se manifiesta por diarrea, sangrado, dolor, íleo, náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, ascitis y malabsorción.

La diarrea es verdosa, mucoide, acuosa y mezclada con restos de mucosa intestinal. En casos más severos es una diarrea secretoria de grandes volúmenes que hace necesario suspender la ingesta alimentaria e instaurar alimentación parenteral y tratamiento inmunosupresor intenso.

Las radiografías del tracto gastrointestinal demuestran edema mucoso y submucoso, tránsito rápido del medio baritado y pérdida de las haustras intestinales. El diagnóstico diferencial incluye efectos residuales de la quimioterapia y radioterapia e infección intestinal.

Otros compromisos: compromiso ocular con fotofobia, conjuntivitis hemorrágica, seudomembranas y lagoftalmos. Otras manifestaciones son neumonía, derrame pleural estéril, cistitis hemorrágica, trombocitopenia, anemia y síndrome hemolítico urémico, entre otras.

Estadios clínicos

(Tabla 24-1)

Mecanismos de patogenesis

Las células T CD4+ y CD8+ del injerto tienen actividad citolítica y/o ayudadora frente a las células del receptor. En la piel y el tracto gastrointestinal, estas células efectoras producen daño celular promoviendo la apoptosis.

La fisiopatología de la EIcH aguda se divide en tres fases, el régimen condicionante, activación de células T y fase efectora (Figura 24-1).

Primera fase: régimen condicionante: la EIcH aguda comienza desde la fase de preparación pretrasplante, antes de la infusión de las células del donante. En este período la quimioterapia y la radioterapia producen daños en la mucosa intestinal, el hígado y la piel. Las células activadas secretan citoquinas proinflamatorias como TNFα, IL-1 y factores de crecimiento como GM-CSF y se promueve el aumento de moléculas de adhesión y del complejo mayor de histocompatibilidad. En esta fase se produce gran cantidad de LPS (lipopolisacárido de la pared bacteriana), que incrementa el fenómeno inflamatorio.

Segunda fase: activación de las células T del donante: esta fase incluye la presentación antigénica, la activación de células T del injerto y la

Estadio	Piel	Hígado	TGI
+	Brote <25% SC*	Bb 2-3 mg/dl	Diarrea 500 -1000ml/d
++	Brote 25-50% SC*	Bb 3-6 mg/dl	Diarrea 1000-1500ml/d
+++	Eritrodermia	Bb 6-15 mg/dl	Diarrea >1500 ml/d
++++	Descamación y ampollas	Bb >15 mg/dl	Dolor – Ileus
*SC: superficie corporal			

Grados	Piel	Hígado	TG	Alteración funcional
0	0	0	0	0
I leve	+ a ++	0	0	0
II moderado	+ a +++	+	+	+
III severo	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV*	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++
*(Compromete la vida)				

Tabla 24-1. *Estadios clínicos.*

Material protegido por derechos de autor

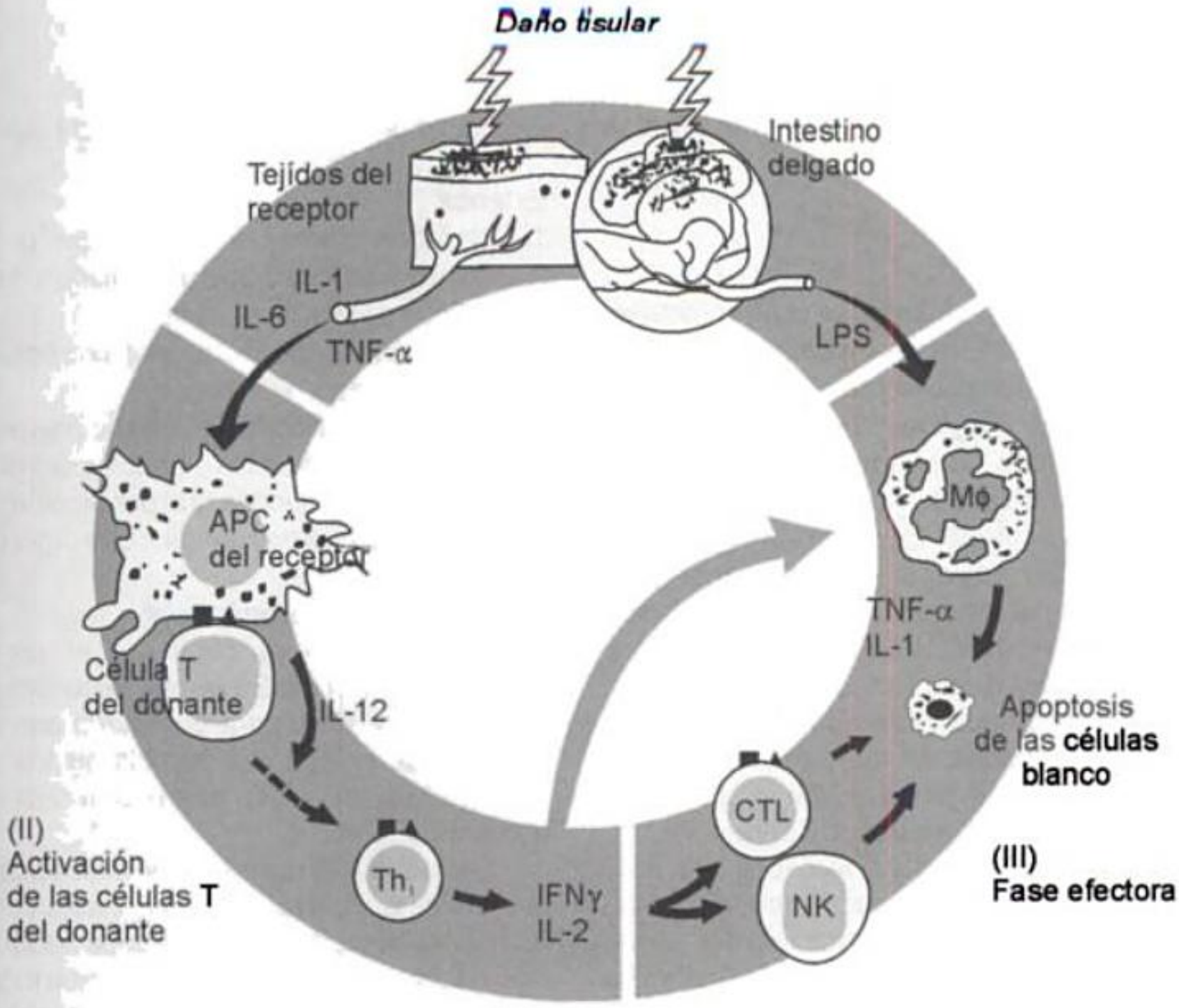


Figura 24-1. *Fisiopatología de la EICH aguda*

proliferación y diferenciación de estas células activadas. Cuando el **donante y el receptor son HLA** idénticos, puede presentarse EICH por diferencias en los complejos menores de histocompatibilidad.

En el lecho capilar, **las células T del injerto se** exponen a aloantígenos, **el endotelio es activado y** participa en la **activación de las células** T. El aumento de la E- Selectina y del PECAM **(Molécula** de Adhesión Endotelial **Plaquetaria), permiten la** adhesión de los linfocitos del **donante al endotelio,** facilitando su paso **a los tejidos.**

En la activación **de las células T se requieren** dos señales, la interacción **del TCR y péptidos** unidos al HLA y las **señales coestimulatorias con** las células presentadoras **de antígeno, principal**mente la unión de B7 al CD28 (efecto estimulatorio) y al CTLA-4 (efecto **inhibitorio). Otra señal** coestimulatoria importante es **CD40 y CD40L.**

Citoquinas y EICH aguda

En la EICH se presenta **un imbalance entre Th1 y** Th2, con altos niveles de citoquinas Th1 (IL-2 e IFNγ). El incremento de citoquinas Th2 como IL-4 e IL-10 se relaciona con baja frecuencia y prevención de la EICH.

En el EICH aguda se producen grandes cantidades de TNF-α que incrementan el fenómeno inflamatorio.

Tercera fase: fase efectora de la inflamación: el daño tisular se produce por la inducción de muerte celular por apotosis. Los efectos citolíticos son producidos por los linfocitos grandes granulares, NK, a través de perforinas y granzimas

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED CRÓNICA

La EICH crónica es una enfermedad multisistémica con grados variables de queratoconjuntivitis *sicca*, enfermedad hepática similar a la cirrosis biliar

Material protegido por derechos de autor

primaria, diarrea con o sin malabsorción, bronquiolitis obliterante, polimiositis y neuropatía periférica. Aparece después de 100 días postrasplante, pero en algunos casos pueden observarse manifestaciones tempranas en los primeros 40 días postrasplante.

Manifestaciones clínicas

Compromiso de la piel: la piel se compromete en casi la totalidad de los casos de EICH crónica y la boca en 90% de los pacientes. Puede aparecer posterior a una EIcH aguda (progresiva), después de un período libre de síntomas (quiescente) o presentarse sin EICH aguda previa (*de novo*).

Los cambios cutáneos pueden ser liquenoides o esclerodermiformes y aparecer espontáneamente o disparados por irradiación UV, trauma físico e infecciones por *Herpes zoster* o *Borrelia* (en zonas de alta prevalencia de esta infección), entre otros.

Las lesiones liquenoides son de aparición temprana, distribuidas en las palmas, plantas, región periorbitaria y periauricular y uñas. Las lesiones esclerodermiformes son de aparición tardía; son placas induradas, escleróticas, mal definidas, con cambios de coloración, pueden producir retracciones severas y limitación del seguimiento. Es semejante a la Esclerosis Sistémica pero no se acompaña de fenómeno de Raynaud.

Compromiso hepático: se presenta colestasis, en casos muy severos hay cirrosis, hipertensión portal y muerte. El diagnóstico diferencial incluye infección viral y micótica, hepatotoxicidad por drogas y compromiso neoplásico.

Compromiso ocular: la EICH puede comprometer las glándulas exocrinas y producir síntomas de ojo seco.

Compromiso oral: la EicH crónica se manifiesta por xerostomía, dolor, atrofia de la mucosa, eritema y lesiones liquenoides. Debe hacerse diagnóstico diferencial con infecciones por cándida y herpes oral.

Otros compromisos: el compromiso del tracto gastrointestinal es menos frecuente en la EIcH crónica. Puede producir compromiso esofágico con disfagia, dolor, pérdida de peso y aperistalsis.

Otros compromisos son bronquiolitis obliterante, compromiso neuromuscular y ginecológico.

Clasificacion clínico-patológica

Limitada
1. Compromiso localizado a la piel y/o
2. Disfunción hepática debida a EIcH crónica

Extensa
1. Compromiso generalizado de la piel o:
2. Compromiso localizado de la piel y/o disfunción hepática por EICH crónica y:
   a. Biopsia hepática con hepatitis crónica agresiva, necrosis o cirrosis
   b. Compromiso ocular (prueba de Shirmer<5mm)
   c. Compromiso de las glándulas salivares menores o mucosa oral por biopsia
   d. Compromiso de cualquier otro órgano blanco

Mecanismos de patogénesis

La EICH crónica es similar a enfermedades autoinmunes como la Esclerosis Sistémica. Histológicamente se encuentra un notorio aumento del depósito de colágeno y fibrosis en los órganos blanco asociado a una alta producción de alo y autoanticuerpos.

La disminución de la función tímica con la edad, la quimioterapia, la radioterapia y el antecedente de una EIcH aguda, disminuyen la capacidad de selección negativa del timo y/o la generación extratímica de linfocitos, lo que aumenta la presentación de linfocitos T autorreactivos.

Las células efectoras son en su mayoría linfocitos CD8+. El perfil de citoquinas es Th1 con altos niveles del IFNγ. Los cambios esclerodermiformes se producen por proliferación de los fibroblastos, aumento en la producción y depósito de colágeno, asociados a clones CD4+ autorreactivos y a degranulación de mastocitos.

Otras citoquinas aumentadas en EICH crónica son TGF-β1, INFα e IL-1.

EFECTO INJERTO CONTRA LEUCEMIA

Es el efecto benéfico antitumoral mediado por células T durante el curso de reacciones de injerto contra huésped. Ha sido atribuido a la presencia de **células T maduras** en el injerto. Se ha observado especialmente en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, pero también se presenta en leucemias linfoides, linfoma y tumores de órganos sólidos.

El efecto injerto contra tumor presenta diferentes mecanismos citotóxicos, entre los que se inclu-

Material protegido por derechos de autor

yen citotoxicidad por células CD4+ y CD8+ a través de mecanismos de Perforinas y Fas L, los cuales promueven la apoptosis de células tumorales. El efecto de injerto contra Leucemia Mieloide, a diferencia de la EICH, no es mediado por la vía del TNFα. Aún no se conocen exactamente las vías inmunológicas que diferencian la EICH del efecto injerto contra leucemia.

TRATAMIENTO

Tratamiento de EICH aguda

El tratamiento de primera línea de la EICH aguda son los corticosteroides, prednisona o metilprednisona, 1-3 mg/k/día. La hidratación cutánea, los esteroides tópicos y los antihistamínicos son útiles para el manejo sintomático de la enfermedad.

Otros inmunosupresores utilizados son micofenolato mofetil, ciclosporina, ciclofosfamida y la globulina antitimocítica.

Tratamiento de EICH crónica

Sin tratamiento, menos del 20% de los pacientes con EIcH extensa sobreviven. El tratamiento convencional de la EIcH crónica es prednisona y ciclosporina. Otras opciones de tratamiento son PUVA, fotoféresis, tacrolimus, talidomida, irradiación linfoide total, micofenolato mofetil, clofazimine, etretinato, entre otras.

Los pacientes que no responden al tratamiento convencional con prednisona y ciclosporina presentan bajas tasas de remisión completa, entre el 14 y 30%, y alta mortalidad. Una alternativa para estos pacientes es la fotoféresis extracorpórea que ofrece altas tasas de curación. Los pacientes que responden a la fotoféresis tienen una sobrevida cercana al 100% a 60 meses.

Radioféresis extracorpórea para tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped

Esta terapia de inmunointervención se fundamenta en la irradiación *ex vivo* de mononucleares con bajas dosis de radiación ionizante, 200 cGy, para promover respuestas inmunomoduladoras. La dosis de radiación es menor que la utilizada para la irradiación de productos sanguíneos (3500 cGy). A través de un acceso venoso central se recolectan 300 ml de leucocitos, los cuales se irradian e inmediatamente se reinfunden al paciente. La Radioféresis Extracorpórea se está desarrollando en la Universidad de Antioquia con resultados clínicos favorables, logrando el control de la progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes tratados y actualmente se realizan estudios inmunológicos para evaluar los mecanismos de inmunomodulación.

LECTURAS RECOMENDADAS

Akpek G, Zahurak M, Piantadosi S, et al. Development of a pronostic model for grading chronic graft versus host disease. *Blood* 2001; 97(5): 1219-1226.

Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous Graft-versus-Host disease. *Arch Dermatol*. 1998; 134(5): 602-612.

Basara N, Blau IW, Willenbacher W, et al. New strategies in the treatment of graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(S2): S12-S15.

Dai HY, Tsao N, Leung WC, Lei HY. Increase of intracellular pH in p53-dependent apoptosis of thymocytes induced by gamma irradiation. *Radiation Research* 1998, 150(2):183-9.

Ferrara JLM, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic mechanism of acute graft-vs.-host disease. *Bone Marrow Trasplant* 1999; 347-356.

Fotedar R, Brickner H, Saadatmandi N, Rousselle T, Diederich L, Munsgi A, Jung B, Reed JC, Fotedar A. Effect of p21wafl/cip1 trasnsgene on radiation induced apoptosis in T cells. *Oncogene* 1999; 18(24): 3652-8.

Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P. Chronic graft-versus-host disease: is there an alternative to the conventional treatment? *Bone Marrow Transplant.* 2000; (25): 689-696

Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1998; 92(9): 3098-3104.

Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target of acute grasft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogenic bone marrow trasplantation. *Blood.* 2000; 95(9): 2754-9.

Hsieh MH, Patterson AE, Korngold R. T-cell subsets mediate graft-versus-myeloid leukemia responses via different cytotoxic mechanis. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 231-240.

Louagie H, Philippe J, Vral A, Cornelissen M, Thierens H, De Ridder L. Induction of micronulei and apoptosis in natural killer cells compared to T lymphocytes after gamma-irradia-

Material protegido por derechos de autor

tion. *Internal J Rad Biol* 1998; 73(2):179-85.

Mathias C, Mick R, Grupp D, Duffy K, Harris F, Laport G, Stadtmauer E, Luger S, Schuster S, Wasik MA, Porter DL. Soluble interleukin-2 receptor concentration as a biochemical indicator for acute graft-versus-host disease after allogenic bone marrow trasplantation. *J Hematother Stem Cell Research.* 2000; 9(3): 393-400

Rosen NR, Weidner JG, Boldt HD, Rosen DS. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: selection of an adequate dose of gamma radiation. *Transfusion.* 1993, 33(2):125-7.

Spitzer TR, McAffe S, Sackstein R, Colby C, Sykes M. Intentional induction of mixed chimerism and achievement of antitumor responses after nonmyelablative conditioning therapy and HLA-matched donor bone marrow transplantation for refractory hematological malignances. *Biology Blood Marrow Transplant* 2000; 6(3A):309-320.

Tanaka J, Asaka M, Imamura M. T-cell co-signalling molecules in graft-versus-host disease, *Ann Hematol* . 2000; 9(6): 283-290.

Vogelsang G. How I treat chronic graft versus host disease. *Blood* 2001; 97(5):1196-1201.

Valks R, Fernandez-Herrera J, Bartolome B et al. Late appearance of acute graft-versus-host disease after suspending or tapering immunosuppressive drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:61-5

Waller EK, Boyer M. New strategies in allogeneic stem cell transplantation: immunotherapy using irradiated allogeneic T cells. *Bone Marrow Trans* 2000, 25(suppl 2):S20-S24.

Material protegido por derechos de autor

se localizan en la piel gracias a la expresión del CLA (antígeno linfoide cutáneo), que es un ligando fisiológico para la E-selectina, una molécula de adhesión endotelial expresada durante la inflamación; luego de la adhesión al endotelio, los linfocitos pasan a la piel y reciben la presentación antigénica de las células de Langerhans luego de lo cual migran al ganglio linfático y amplifican la respuesta inmune. Los linfocitos T de la mayoría de las MF expresan un fenotipo CD3+, CD4+, CD45 RO+ y CLA+. La expresión de CD45RO les confiere características de células de memoria.

Infecciones virales: la presencia de anticuerpos contra el virus linfotrópico humano, HTLV-1, se ha demostrado en el 11% de un grupo de pacientes con linfoma T. Además se demostró que la incidencia de anticuerpos para *citomegalovirus* es más alta en los pacientes con MF que en la población sana y en los pacientes inmunosuprimidos por otras causas.

Exposición a carcinógenos: los químicos, los pesticidas y el cigarrillo se han propuesto como agentes causales, pero no existen estudios epidemiológicos que lo comprueben.

Alteraciones inmunológicas en la micosis fungoides

Una variedad de alteraciones inmunológicas están asociadas a la MF, entre éstas, disminución de la actividad de las células NK, eosinofilia, aumento de IgE e IgA, disminución de la expresión del receptor de IL-2 y alteración de la respuesta de los linfocitos a mitógenos.

En los estadios de parches y placas se observa un notorio epidermotropismo mediado por los altos niveles de IFNγ que inducen la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos. A medida que la enfermedad progresa, las células tumorales evaden el control inmune, es así como en el síndrome de Sèzary se presenta un perfil de citoquinas Th2 (altos niveles de IL-4, IL-5 y IL-10 y bajos de niveles de IFNγ), asociado a alteraciones en la presentación antigénica de los monocitos/macrófagos y a inadecuada respuesta antitumoral. Lo anterior favorece la progresión de la enfermedad.

Manifestaciones clinicas: en la mayoría de los pacientes, la MF comienza con una o varias zonas de eczema y descamación fina, con grados variables de prurito. Este es el ***estadio de parches***, los cuales pueden ser atróficos o no atróficos. Los parches son recurrentes, pueden desaparecer espontáneamente sin dejar cicatriz o ser refractarios al tratamiento con corticoides tópicos.

En esta etapa, el diagnóstico clínico no es fácil y frecuentemente el enfoque inicial es el de una dermatitis (dermatitis atópica, psoriasis, neurodermatitis). Muchos pacientes no consultan. Estos factores hacen que la enfermedad siga un curso crónico y lentamente progresivo. En promedio, 6 años después de las primeras manifestaciones clínicas se hace el diagnóstico de MF.

Luego de un período de varios meses a años, la MF evoluciona al ***estadio de placas***, las cuales son bien definidas, induradas, de color violáceo e intensamente pruriginosas. Una característica especial es la atrofia epidérmica que le confiere la apariencia de piel en "papel de cigarrillo". Las placas aumentan de tamaño y coalescen, tomando patrones anulares, arqueados, serpiginosos o psoriasiformes.

En el ***estadio tumoral*** aparecen nódulos rojos o violáceos, de superficie lisa en toda la superficie corporal, siendo las áreas más afectadas la cara y el pliegue inguinal, antecubital, axilar e inframamario. Los tumores aparecen sobre placas antiguas de MF o en piel no afectada previamente por la enfermedad. Su crecimiento es progresivo y pueden ulcerarse rapidamente.

Estadio de eritrodermia (síndrome de Sèzary), variante leucémica del LCCT. Puede aparecer en la evolución de una MF o de *novo* en el 5% de los casos. El compromiso de la piel es extenso, con prurito intenso y dolor asociados a eritema y descamación generalizada. Se encuentran numerosas adenopatías que pueden ser secundarias a infiltración neoplásica o reactivas al proceso inflamatorio (adenopatías dermatopáticas). Los pacientes pueden presentar una fascies leonina por infiltración de la dermis que acentúa las arrugas de la cara. La queratodermia palmoplantar con fisuras dolorosas es frecuente.

En sangre periférica aparecen recuentos superiores al 15% de mononucleares atípicos de núcleo grande e indentado, llamados ***células de Sèzary***. Estas células son de origen extramedular y pueden infiltrar la piel, los ganglios, el bazo, el hígado y en etapas posteriores la médula ósea. Cantidades superiores a 1000 células/mm^3 se relacionan con el síndrome de Sèzary; en eritrodermia secundaria a otras causas, dermatosis inflamatorias crónicas y psoriasis pueden encontrarse recuentos menores de estas células.

Material protegido por derechos de autor

CLASIFICACIÓN TNM del LCCT (T piel, N ganglios linfáticos, M infiltración extralinfática -metástasis)	
T 0	Lesiones sospechosas de MF clínica o histológicamente
T1	Parches, placas o pápulas de <10% de la superficie corporal
T2	Parches, placas o pápulas de >10% de la superficie corporal
T3	Tumores
T4	Eritrodermia
N 0	Sin adenopatías, patología negativa par LCCT
N1	Presencia de adenopatías, patología negativa para LCCT
N2	Sin alteración clínica en los ganglios, patología positiva para CTCL
N3	Adenopatías clínicamente anormales, patología positiva para LCCT
M 0	Sin compromiso visceral
M1	Compromiso visceral comprobado por patología

Tabla 25-2. *Clasificación TNM del LCCT.*

Estadio	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	1-3	1

Tabla 25-3. *Estadios del LCCT.*

Pronóstico

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad. La presencia de adenopatías, el compromiso de sangre periférica y la infiltración extralinfática son de mal pronóstico. En el estadio IA la sobrevida es mayor a 20 años, en el IB y IIA el promedio de sobrevida es de 5 - 10 años, mientras que en los estadios III y IV la sobrevida a 5 años es menor del 50%.

Evaluación diagnóstica

Ante cuadros de eczema inespecífico y recurrente, siempre debe descartarse una MF, más aún si las lesiones presentan induración y atrofia de la epidermis. Es por esto que la sospecha clínica es el pilar fundamental del diagnóstico.

Examen físico: la evaluación de la piel debe ser completa y detallada, estableciendo el porcentaje de superficie corporal comprometida y la existencia de otras lesiones cutáneas asociadas. La palpación de los ganglios linfáticos debe ser exhaustiva al igual que la evaluación del abdomen para descartar visceromegalias.

En el seguimiento clínico de los pacientes con LCCT debe evaluarse la aparición de malignidades secundarias como el carcinoma de pulmón y los adenocarcinomas de próstata y colon, debido a que estos pacientes presentan una mayor frecuencia de estas malignidades que la población general.

Dermatopatología: la biopsia de piel en los estadios tempranos de la enfermedad es inespecífica y a menudo son necesarias múltiples biopsias. Uno de los signos histológicos más importantes es el epidermotropismo, que puede estar ausente en las etapas iniciales. El epidermotropismo es la presencia de mononucleares en la epidermis, rodeados de un halo claro y que confluyen formando los microabscesos de Pautrier, característicos de la MF; las células de Langerhans que presentan antígenos aún no identificados al linfocito T, son el foco alrededor del cual se desarrollan los microabscesos.

En el estadio de placas los hallazgos histológicos son más pronunciados. El infiltrado dérmico está dispuesto en banda en la dermis superior y media, formado por linfocitos pleomórficos con núcleos hipercromáticos e irregulares. En algunos casos se observan eosinófilos y células plasmáticas. El epidermotropismo es notorio y los microabscesos de Pautrier están formados por mononucleares pleomórficos que pueden invadir también los anexos, especialmente los folículos pilosos.

En el estadio tumoral se presentan grandes masas que ocupan extensamente la dermis y al-

Material protegido por derechos de autor

canzan el tejido celular subcutáneo. El epidermotropismo y los microabscesos de Pautrier son poco frecuentes en este estadio.

Inmunohistoquímica: los linfocitos de la mayoría de las MF presentan el fenotipo de células T ayudadoras, CD3+, CD4+, con ausencia de marcadores de linaje B como el CD 19 y de marcadores de la serie monocito-macrófago CD69.

Evaluación hematológica: se debe realizar el estudio hematológico completo y el extendido de sangre periférica para detectar células de Sèzary circulantes. Recuentos mayores del 15% o 1000 células/mm^3 ayudan al diagnóstico de síndrome de Sèzary. Del 12 al 20% de los pacientes en estadios de parches, placas y tumores y en otras dermatosis crónicas inflamatorias pueden observarse células de Sèzary circulantes menores al 10%.

Aunque el compromiso medular es menor del 5%, la biopsia de médula ósea siempre debe hacer parte del protocolo de estudio de todos los LCCT desde las etapas tempranas de la enfermedad. La biopsia de ganglio es de gran utilidad para esclarecer si las adenopatías son secundarias al compromiso neoplásico o son adenopatías dermatopáticas (reactivas al componente inflamatorio de la piel).

Imagenología: a todos los pacientes se les debe realizar radiografías de tórax, incluida la proyección lateral. La TAC toracoabdominal es mandatoria para los pacientes con adenopatías o en estadio T3 o T4.

Determinación de clones de linfocitos T y reordenamientos del receptor del linfocito T (TCR): la amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de los genes de las cadenas V y J del receptor del linfocito T (TCR) es usada para determinar la monoclonalidad de las células T en la sangre y los tejidos.

Tratamiento

Se considera que el tratamiento es paliativo en la mayoría de los pacientes. Las tasas de curación son muy bajas y sólo se logra en los estadios tempranos de la enfermedad.

Estadios I y II: la primera opción de tratamiento es el PUVA (administración de un fotosensibilizante –psoraleno 0.6 mg/kg- dos horas antes de la irradiación con UVA). Con este tratamiento el 62 al 90% de los pacientes en etapas tempranas alcanzan la remisión completa. El uso de PUVA de mantenimiento contribuye a prolongar el período de remisión. La adición de interferón alfa-2a puede mejorar la respuesta.

Otras opciones de manejo son la mostaza nitrogenada tópica, fototerapia UVB, radioterapia con haz de electrones, entre otras.

Estadio III: debe administrarse terapia combinada de PUVA más interferón alfa-2a, quimioterapia sistémica, fotoféresis extracorpórea o retinoides sistémicos.

La fotoféresis extracorpórea es la irradiación *ex vivo* de leucocitos con psoraleno fotoactivado con UVA, por medio de una máquina de fotoféresis que separa los leucocitos por centrífugación, los irradia y los reinfunde al paciente. Esta terapia fue descrita por Edelson en 1987 y actualmente es terapia de primera línea para la fase eritrodérmica del LCCT en Estados Unidos y Europa. La fotoféresis induce apoptosis del clon de linfocitos T malignos, los cuales son fagocitados por las células dendríticas inmaduras; éstas a su vez procesan los antígenos y una vez la célula dendrítica madura, presenta estos antígenos a los linfocitos T CD8+ que actúan como citotóxicos frente a los linfocitos T malignos.

Se considera que la fotoféresis tiene un efecto transvacunante al modificar directamente una pequeña fracción de leucocitos que al ser reinfundidos tendrán acción amplia sobre los linfocitos malignos, esta acción se da a través de la presentación de sus antígenos (tomados de las células apoptóticas) por las células dendríticas a los linfocitos CD8+ que ejercen la acción citotóxica específica. En Colombia no está disponible la fotoféresis debido a sus altos costos.

Estadío IV: quimioterapia con metotrexate o agentes alquilantes (mecloretamina, ciclofosfamida o clorambucil) combinados con terapias tópicas como PUVA, mostaza nitrogenada o haz de electrones. Otras opciones de tratamiento son la fotoféresis extracorpórea, retinoides sistémicos, anticuerpos monoclonales, entre otras.

Trasplante de médula ósea como alternativa terapéutica para el LCCT

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas mieloablativo (altas dosis de quimioterapia y radioterapia pretrasplante que producen ablación completa de la médula ósea) y no mieloablativo (dosis

Material protegido por derechos de autor

en el antitrombótico. Participa activamente en el mantenimiento del carácter no trombogénico de la interfase sangre-tejidos y al mismo tiempo suministra sustancias hemostáticas y procoagulantes, cuando se presenta la injuria vascular.

La viscosidad de la sangre se hace mayor como consecuencia del aumento de la permeabilidad capilar secundaria a péptidos que se producen por la activación del factor XII de la coagulación y que también suavizan la contracción del músculo liso. Este efecto también se puede obtener por la liberación de sustancias de las plaquetas como serotonina y presencia de histamina o trombina.

La permeabilidad vascular aumentada se ha observado microscópicamente encontrándose contracción de las células endoteliales con ampliación de los espacios entre ellas, lo cual expone los compuestos del subendotelio a los elementos que circulan por la luz del vaso, que son necesarios para iniciar cambios desde el punto de vista hemostático, como son adhesividad plaquetaria o el contacto del factor XII con el colágeno que induce la activación del sistema intrínseco de la coagulación.

Las plaquetas se adhieren a los elementos del subendotelio: colágeno, fibronectina, al igual que la fracción von Willebrand del factor VIII (VIII:vW) que se origina en las células del endotelio vascular y que es cedida al espacio subendotelial. Además del trauma, la célula endotelial, la mayor fuente de VIII:vW, libera este factor después de la exposición a fibrina, y también a la administración de vasopresina. Parte de este factor pasa al plasma, el cual se une a la fracción proteica del plasma del factor VIII de la coagulación (VIII:C); ambas fracciones conforman unidas (VIII:C-VIII:vW) el complejo factor VIII de la coagulación del plasma e intervienen en las reacciones de la vía intrínseca de la coagulación propiamente dicha. En esta vía se produce trombina, que también es agregante plaquetario.

La célula endotelial también produce un activador del plasminógeno que convierte al plasminógeno en plasmina. A la vez, el endotelio produce también un inhibidor del plasminógeno. Ambos compuestos normalmente se encuentran en un equilibrio moderando la fibrinólisis. Ampliación sobre los aspectos de la coagulación propiamente dicha se hará más adelante.

Otros elementos esenciales para la integridad vascular son las plaquetas mismas; observaciones múltiples tanto clínicas como experimentales demuestran que las plaquetas son esenciales para la integridad vascular, aparte del efecto que pueden tener por su descenso independientemente.

La célula endotelial también contiene el dímero de la glicoproteína de membrana similar a la glicoproteína IIb-IIIa de las plaquetas, el factor activador de plaquetas, fibronectina. Además está presente la trombomodulina (excepto en el cerebro), un receptor que se une a la trombina y altera su especificidad de sustrato, este complejo trombina-trombomodulina es un potente activador de la proteína C.

Contiene, además, todo el sistema capaz de producir prostaglandinas cuyo producto final es la prostaciclina, potente vasodilatador con efecto antitrombótico.

2. Fase plaquetaria

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos sin núcleo, discoides, planas, ligeramente convexas, que circulan en la sangre libremente y se originan en la médula ósea a partir de los megacariocitos.

Tienen un diámetro de 2-3 micras, y su vida es entre 8-10 días. La cantidad normal en la sangre periférica oscila entre 180.000-300.000/mm^3. Los megacariocitos se encuentran en la médula ósea, los cuales introducen su citoplasma en los sinusoides y se fragmenta progresivamente hasta la liberación de plaquetas que entran a la circulación a través de estos mismos sinusoides. En el lecho pulmonar se completa la fragmentación del citoplasma megacariocítico.

La plaqueta pasa por un envejecimiento progresivo en el cual pierde lentamente muchos de sus elementos esenciales para su propia vida y función y finalmente es retirada por el sistema reticuloendotelial en el bazo y el hígado.

Ultraestructura de la plaqueta: Al microscopio electrónico la plaqueta revela:

a. Zona periférica: Se encuentra subdividida en capa externa, la membrana trilaminar y la zona submembranosa (Figura 26-1).

b. Cytosol: El cytosol denominado también zona de sol gel, que contiene algunos sistemas de fibras en varios estados de polimerización, el cual ofrece soporte a la forma discoide de la plaqueta no alterada y también provee un sistema contráctil que está comprometido en el cambio de la forma plaquetaria, la producción de elongaciones citoplasmáticas pequeñas y secreción de la plaqueta.

Material protegido por derechos de autor

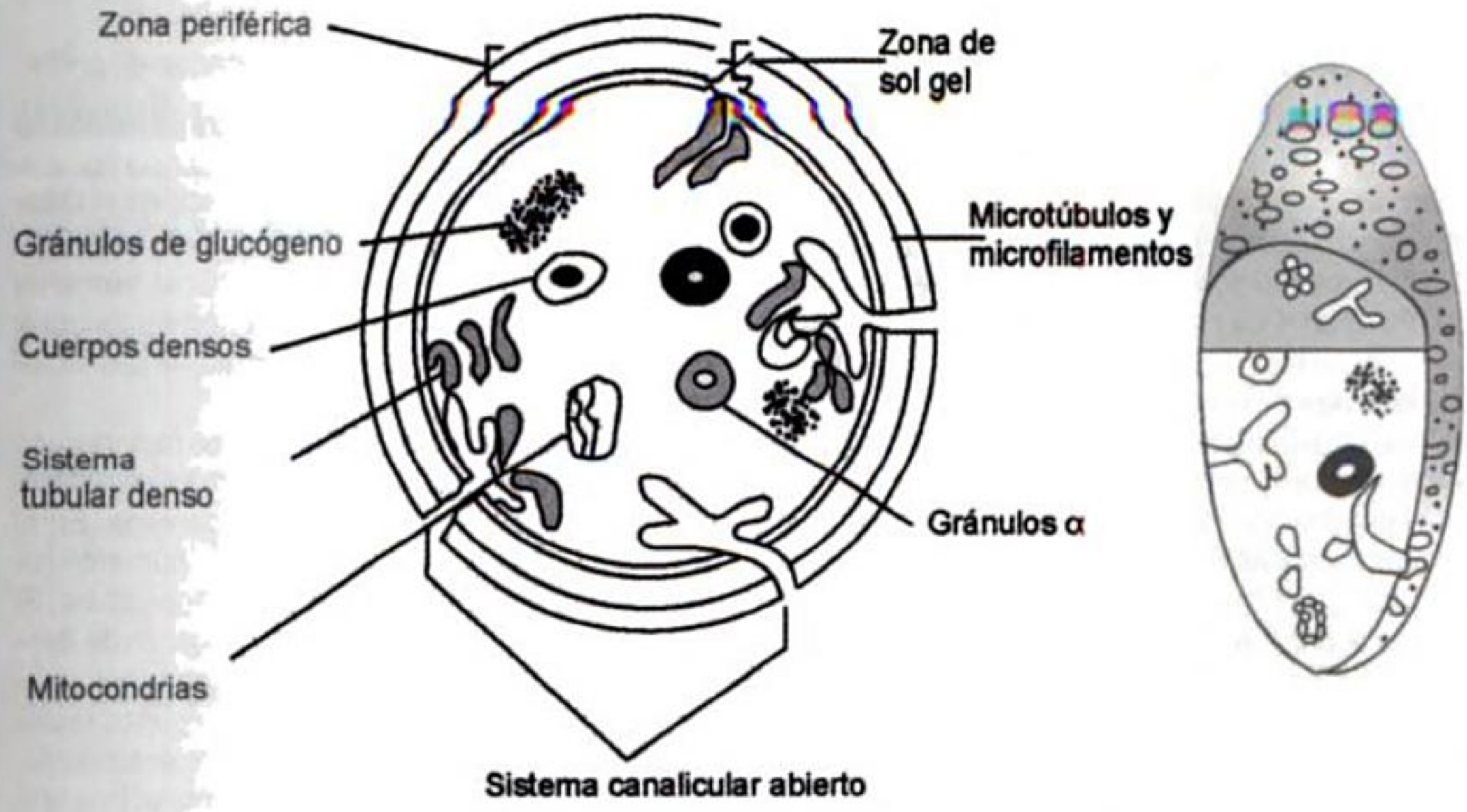


Figura 26-1. *Esquema de la ultraestructura de la plaqueta.*

Los microtúbulos que se encuentran dispuestos en posición circular, son **responsables de la forma** discoide de la **plaqueta. La activación de ésta** cambia su forma hacia **el tipo esférico. Los micro**túbulos no se destruyen **en este cambio, pues** reaparecen si la plaqueta **recupera su forma origi**nal. Los filamentos submembranosos posiblemente también mantienen la forma discoide en conjunto con los microtúbulos.

c. Organelas: Varios tipos de organelas han sido detectados en las plaquetas: **los gránulos densos y** los gránulos no densos; **estos últimos, los más** numerosos, se subdividen **en gránulos a,** lisosomas y peroxisomas. **Se observan mitocondrias y** gránulos de glucógeno.

Gránulos densos: Estos contienen concentraciones altas de adenosina trifosfato (ATP) y adenosina difosfato (ADP), Calcio **y fósforo, los cuales re**fuerzan la agregación plaquetaria y las reacciones de la coagulación en **la superficie plaquetaria.** Aunque la serotonina no tiene actividad agregante, aumenta la capacidad **de otros agregantes** plaquetarios y tiene **su efecto vasoconstrictor** propio.

Otros elementos **encontrados en la ultraes**tructura plaquetaria son las mitocondrias, gránulos de glicógeno, lisosomas, enzimas del ciclo glicolítico y exosamonofosfato, miosina y actina, éstas últimas importantes en el cambio de forma y retracción del coágulo.Los lisosomas contienen enzimas hidrolíticas.

Gránulos α: Contienen factor plaquetario 4 (FP4), el término que se ha dado a la capacidad neutralizante de la heparina que poseen las plaquetas. Las células del endotelio poseen heparán sulfato, el cual cataliza la neutralización de la trombina por la antitrombina III. El FP4 se une al heparán sulfato de las células endoteliales, por lo cual retarda la neutralización de la trombina en un trombo que está en producción.

Otro compuesto de los gránulos a es la beta tromboglobulina, esta sustancia bloquea la producción de prostaciclina (PGI_2) por las células endoteliales y favorece el crecimiento del trombo. El factor de crecimiento de las plaquetas que también proviene de los gránulos a, promueve la proliferación de células del músculo liso vascular.

La trombospondina proviene tambien de los gránulos a, y no tiene aun definida su importancia biológica. Estos gránulos contienen también fibrinógeno el cual proviene del plasma por endocitosis mediada por receptores. Otros, como la abundancia de proteínas plasmáticas, albúmina e IgG son obtenidos por pinocitosis de fase fluida. El factor V llamado antes factor plaquetario 1 es un

Material protegido por derechos de autor

acelerador de la coagulación. La fibronectina plaquetaria es una promotora de la cicatrización de las heridas.

Estos últimos factores mencionados se encuentran en pequeña cantidad en las plaquetas en relación al plasma, pero su producción local en las plaquetas es de gran importancia para el efecto que pueda tener en la producción del trombo.

d. Sistemas de membrana: El sistema canalicular abierto consiste en una serie de orificios múltiples sobre la superficie plaquetaria que comunican con una invaginación de la membrana para multiplicar en gran forma las superficies exterior e interior de la plaqueta.

Esto pone a disposición entonces una gran superficie de membrana en contacto plasmático con el interior de la célula para dar mayor alcance a la utilización de sus elementos. Al parecer también la exteriorización de la membrana intracanicular a la superficie de la plaqueta, una vez que ésta se activa y que se manifiesta por elongaciones citoplasmáticas y cambio de forma global, resultando en la exposición de sitios funcionales de la membrana (Figura 26-1). La superficie de la membrana plaquetaria tiene glicoproteínas como receptores mediadores de la adhesión de éstas al tejido subendotelial y la siguiente agregación para formar el trombo hemostático inicial. De las glicoproteínas la mayor es la I y la más pequeña la IX; los sufijos a y b se agregaron posteriormente cuando se logró la separación más detallada en dos bandas por electroforesis por lo cual como ejemplo, la glicoproteína I se definió en otras dos: glicoproteínas Ia y Ib. La glicoproteína Ib-V-IX es un receptor activo para el factor von Willebrand el cual produce una unión inmediata de las plaquetas al factor von Willebrand perivascular; así mismo la glicoproteína Ia-IIa es un receptor activo para el colágeno lo cual es parte del proceso de adhesión plaquetaria al subendotelio. Otra glicoproteína, la más abundante en la superficie plaquetaria, glicoproteína IIb-IIIa, cursa por un cambio conformacional durante la activación plaquetaria para ejercer su función de receptor de superficie pricipalmente para el fibrinógeno, efecto mediador de la agregación plaquetaria.

Intercalado a este sistema existe también el denominado sistema tubular denso; es el sitio de mayor depósito de calcio, está fácilmente disponible y su movilización regula su función contráctil. El metabolismo de las prostaglandinas parece estar localizado en este sistema.

3. Fase de la coagulación

En Basilea, Suiza, en 1954, durante el primer Congreso Internacional de Trombosis y Embolia se decidió crear el Comité Internacional para la nomenclatura de los factores de la coagulación del plasma, con el fin de imponer orden en ésta. Algunos años más tarde se recomendó utilizar números romanos con el fin de unificar la nomenclatura y estos números se asignaron a los diferentes factores respectivamente.

En la Tabla 26-1 se encuentran los factores con el número romano asignado y además los sinónimos más conocidos de cada uno de ellos. En el texto solamente se mencionarán los números romanos para hablar de los factores respectivos. El orden numérico se estableció por el orden de descubrimiento de los respectivos factores.

Como se observará, en el texto algunos factores conservan su nombre original insistentemente: factores como la protrombina y su forma activada la trombina, al igual que el fibrinógeno y su producto final, la fibrina.

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

En la actualidad se han reconocido 12 proteínas plasmáticas como factores de la coagulación (Tabla 26-1). El calcio en ocasiones se describe como el factor IV y el factor tisular o tromboplastina tisular como factor III.

Los factores de la coagulación pueden subdividirse en las siguientes categorías.

a. Los factores dependientes de la vitamina K.
b. Los factores V y VIII.
c. Los factores de activación por contacto.
d. Fibrinógeno y factor XIII

a. Factores dependientes de la vitamina K

1. Protrombina (factor II): La protrombina es una glicoproteína de cadena sencilla a partir de la cual, y por separación de parte de la molécula, se genera la trombina activa. La protrombina consiste de una mitad con terminal carboxilo, la parte que forma la trombina en la molécula, y la mitad terminal amino, el llamado fragmento de protrombina 1-2 (fragmento PT-1-2), el cual es liberado durante la activación por el factor Xa (Figura 26-2). El fragmento PT-1-2 está compuesto por el fragmento PT-1 amino terminal y el fragmento PT-2 carboxiterminal. Al final

Material protegido por derechos de autor

aminoterminal del fragmento PT-1 está el área del ácido g-carboxiglutámico (gla), el cual contiene 10 residuos gla. La mitad formadora de trombina de la protrombina la precursora inmediata de la trombina activa, se llama pretrombina.

A partir de éste y por separación de parte de la molécula se genera la trombina activa, la cual está compuesta de una cadena liviana A aminoterminal ligada por un puente disulfuro al sitio activo de la cadena B mayor.

2. Factor X: El factor X circula en el plasma como una glicoproteína de dos cadenas polipeptídicas. La cadena pesada del factor X contiene los residuos en los sitios enzimáticos activos. La cadena liviana del factor X es unida covalentemente a la cadena pesada por puentes disulfuro.

Después de la activación del factor X, ya sea por factor IXa o factor VIIa, se libera un péptido de activación aminoterminal de la cadena pesada del factor X y la cadena liviana no se modifica y permanece unida a la cadena pesada del factor Xa.

3. Factor IX: Es una glicoproteína. Al igual que los otros factores dependientes de la vitamina K, es sintetizado en el hígado y es secretado hacia el plasma donde su vida media biológica es cerca de 18-24 horas. La proteína tiene una cadena polipeptídica simple que contiene un número de residuos de ácido glutámico en la región aminoterminal de la molécula. Esta forma de proteína no es funcional en la coagulación hasta que una carboxilasa vitamina K dependiente convierta 12 de los residuos de ácido glutámico aminoterminal en ácido gamma-carboxiglutámico (gla).

Estos residuos gla, también característicos de otros factores vitamina K dependientes, participan en uniones fosfolipídicas dependientes del calcio, lo cual es crítico para la formación de un complejo con el factor VIIIa, y para la subsecuente conversión del factor X a factor Xa. Hay una gran homología entre la secuencia de aminoácidos de factor IX y otros factores vitamina K dependientes, incluyendo la protrombina, factores X, VII y las proteínas C y S (del sistema de inhibidores). Todos estos factores tienen residuos gla en la región aminoterminal de la molécula. Además de los residuos gla, otro aminoácido, el ácido beta-hidroxiaspártico, se ha encontrado en el factor IX y algunos de los otros factores vitamina K dependientes.

4. Factor VII: El factor VII es una glicoproteína y su región final es homóloga a la de los otros fractores vitamina K dependientes. El factor VII humano tiene una vida media *in vivo* de 6 a 8 horas, más corta que la de los factores IX, X y II (protrombina), de 1 a 3 días. Una fracción del factor VII en la sangre circula como una enzima activa (FVIIa) una vez que se pone en contacto con el factor tisular (FT) y la unión de esta forma al factor tisular, inicia la coagulación convirtiendo los factores IX y X a sus formas activas (FIXa y FXa). Se presenta una amplificación por retroactivación cuando el factor VII unido al factor tisular es activado por los FVIIa, FIXa y FXa.

b. Factores V y VIII

Los factores V y VIII circulan en el plasma como precursores de cofactores bilológicamente inactivos; el factor VIII fracción procoagulante (VIII:C) unido al factor o fracción von Willebrand del factor VIII (VIII:vW), constituyen el factor VIII completo (VIII:C/VIII:vW).

1. Factor V: Es principalmente sintetizado en el hígado pero también se encuentra en las plaquetas, monocitos y células endoteliales. El factor V tiene una susceptibilidad muy alta al ataque proteolítico. Es una molécula glicoproteica sencilla de 330.000 de peso molecular. Este factor es activado a su cofactor por bajas concentraciones de trombina, la cual se divide en 4 uniones peptídicas diferentes, la actividad coagulante del factor V aumenta después de la segunda división. El factor V consiste en una cadena pesada aminoterminal y una cadena liviana carboxiterminal que no son covalentemente unidas en la presencia de Ca^{++}.

Estos fragmentos en medio de pro-cofactor son liberados como péptidos de activación.

Los factores V y Va se unen al fosfolípido o membrana plaquetaria vía moléculas de cadenas livianas. El factor Va unido a plaquetas o fosfolípidos, funciona como un receptor del factor Xa; la función del receptor normal requiere Ca^{++}, interacción mediada del factor Xa con la superficie del fosfolípido.

2. Factor VIII (VIII:C/VIII:vW): Se encuentra en el plasma en la forma de complejo VIII (VIII:C/VIII:vW) del cual la fracción procoagulante es el VIII:C y la fracción von Willebrand VIII:vW; ha sido posible la separación y caracterización de cada uno.

Material protegido por derechos de autor

El complejo VIII:C/VIII:vW puede ser purificado del plasma por crioprecipitación y cromatografía del gel de agarosa. La fracción VIII:C comprende la menor parte del peso de la molécula del complejo y puede ser separada por medio de un preparado de alta fuerza iónica en presencia de agentes reductores o por bloqueo del Ca^{++} por EDTA.

Específicamente, la evidencia más precisa que afirma que las fracciones VIII:C y VIII:vW son moléculas diferentes, es la purificación de la fracción VIII:C bovina, porcina y humana libres de fracción VIII:vW. Las técnicas usadas varían, pero en general comprenden etapas de precipitación y absorción usando variedad de resinas.

La fracción VIII:vW consiste en una serie de multímeros. Se cree que los multímeros grandes son más eficientes hemostáticamente por su mayor potencial para la interacción con plaquetas y su gran afinidad para ligarse al subendotelio. Recientemente se ha demostrado que aun pequeños multímeros de VIII:vW son efectivos en la promoción de la adhesividad de las plaquetas. Las plaquetas contienen normalmente VIII:vW en sus gránulos, pero también en el cytosol y la membrana. Esta fracción también ha sido detectada en las paredes vasculares de arterias, venas y capilares por técnicas de inmunofluorescencia. Se ha obtenido síntesis de fracción VIII:vW por células endoteliales humanas en cultivos *in vitro*, obtenidas del cordón umbilical. Además, también se han detectado niveles altos de esta fracción en el plasma después de aplicar adrenalina o vasopresina actuando sobre la pared vascular; estos hechos señalan al endotelio vascular como la probable fuente de la fracción VIII:vW del plasma. No se conoce en detalle cómo se efectúa la unión de las dos fracciones para formar el complejo factor VIII.

La fracción VIII:C es un cofactor en la activación del factor X. El factor X es una glicoproteína del plasma, la cual es activada por una división en una unión peptídica sencilla, resultando el factor Xa, proteasa del plasma que obra sobre la protrombina para convertirla en trombina por hidrólisis molecular, en una reacción que es acelerada por el factor Va, fosfolípido 3 y Ca^{++}.

El factor X es activado a través de la vía extrínseca por un complejo del factor VII, factor tisular y Ca^{++}. La activación por la vía del sistema intrínseco es consecuente a la acción de un complejo conteniendo factor IXa, VIII:C fosfolípido 3 y Ca^{++}. El factor IXa es una proteasa sérica, la cual divide el factor X en la misma unión peptídica arginilisoleucina sobre la cual obra el factor VII y el factor tisular de la vía extrínseca. La activación del factor VIII:C por pequeñas cantidades de trombina es fundamental para continuar con la activación del complejo protrombínico. El factor Xa por sí mismo también activa al factor X.

c. Factores de activación por contacto

Son el XII, XI, pre-kallikreína y kininógeno de alto peso molecular (kininógeno-APM). Una vez que el plasma se expone a compuestos eléctricamente negativos, tales como vidrio, caolín, dextrán sulfato, celita, ácido elágico, cristales de urato, etc., se inician las reacciones por contacto. (Ver en las pruebas de coagulación más adelante, su utilidad).

La kallikreína plasmática, proveniente de la pre-kallikreína, libera kininas vasoactivas de los kininógenos activando así el plasminógeno convirtiendo (por lo menos in vitro) pro-renina a renina y produciendo agregación de neutrófilos. El β-factor del factor XII activo es capaz de activar la primera fracción del complemento C. Aunque la activación sobre superficies negativamente cargadas *in vivo* es desconocida, el ensamblaje y activación del sistema de contacto sobre membranas biológicas de células endoteliales, plaquetas, neutrófilos y monocitos puede tener lugar sugiriendo que esos serían los sitios de activación in vivo. Su significado biológico es dudoso pues la deficiencia de estos factores no induce sangrado.

También hay información posible de la fase de activación de contacto con el sistema de coagulación extrínseco.

1. Factor XII: El factor XII purificado es una glicoproteína de cadena sencilla. Una división inducida por la kallikreína plasmática de una simple unión peptídica resulta en una enzima activa de dos cadenas, el Q-factor del factor XIIa, la terminación amino de la región de la cadena pesada es responsable de unirse sobre la superficie del beta-factor del factor XIIa y de la cadena sencilla del factor XII. La cadena liviana con terminal carboxi, unido a la cadena pesada por un puente disulfuro, contiene los residuos del sitio enzimáticamente activo. Una división adicional proteolítica de la kallikreína fuera del puente disulfuro libera el beta-factor del factor XIIa el cual es una proteasa activa pero a ésta le faltan propiedades de unión de superficie del α-factor XIIa.

Material protegido por derechos de autor

2. Factor XI: El factor XI consiste en dos cadenas polipeptídicas idénticas unidas por disulfuros. Una proteólisis limitada por el α-factor XIIa en una unión sencilla interna arginil-isoleucina en cada una de las cadenas polipeptídicas de factor XI resulta en cadenas pesadas aminoterminales unidas por disulfuro y cadena liviana carboxiterminal conteniendo el residuo activo de serina.

Este factor circula en el plasma no covalentemente asociado con kininógeno-APM.

3. Pre-kallikreína: Es una glicoproteína de cadena sencilla.

La activación proteolítica por el beta-factor XIIa, lleva a la producción de kallikreína activa, compuesta por una cadena pesada aminoterminal y una cadena liviana carboxiterminal unidas por puentes disulfuro.

La kallikreína realmente libera bradikinina no peptídica a partir del kininógeno-APM, activa factor XII a factor XIIa y beta-factor XIIa, y también activa débilmente el factor IX.

4. Kininógeno de alto peso molecular (kininógeno-APM): El plasma humano contiene por lo menos dos tipos diferentes de kininógeno, kininógeno-APM y kininógeno de bajo peso molecular (kininógeno-BPM), y ambos son cadenas de proteínas sencillas que contienen péptidos vasodilatadores altamente activos, las kininas, dentro de su secuencia de aminoácidos. La parte terminal amino de los dos kininógenos muestra una homología secuencial extensa, pero los de alto peso molecular contienen una estructura carboxiterminal que no está presente en aquellos de bajo peso molecular y es responsable para la activación de contacto del kininógeno-APM. El kininógeno-BPM es inactivo en la coagulación de activación por contacto.

d. Fibrinógeno y factor XIII

Los monómeros de fibrina se polimerizan espontáneamente en una red de fibrina insoluble, sobre la cual, el factor XIIIa, o estabilizador de la fibrina, ejerce su papel produciendo uniones covalentes por entrecruzamiento de los monómeros.

1. El fibrinógeno: Es el único factor plasmático que se encuentra en cantidad suficiente para poder medirlo y expresarlo en términos de miligramos de proteína. El plasma normal contiene de 200 a 400 mg/dL. Los otros factores se encuentran en cantidades tales que solamente se pueden expresar en el sentido de actividad biológica.

El fibrinógeno es una glicoproteína compleja, con un peso molecular de 340.000, y es sintetizado en el hígado. Es una molécula elongada con una estructura trinodular. Está compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas diferentes denominadas cadenas alfa (α), beta (β) y gamma (γ). Las uniones son de radicales disulfuro. La molécula tiene un área (DOMAIN) central que conecta los terminales amino de las seis cadenas. Las cadenas polipeptídicas se disponen formando dos espirales independientes con sus tres cadenas cada una, y terminan ambas en un área globular (área terminal) que consiste principalmente de los terminales carboxilo, dos tercios de cadenas β y γ mientras que la α se prolonga sola como un terminal libre que es muy sensible al ataque proteolítico.

e. Factor tisular

El factor tisular es una proteína de membrana, abundante en las células que rodean el lecho vascular. Se une tanto a los zimógenos como a la forma activada del factor VII (FVIIa). Una fracción del factor VIIa en sangre circula como enzima activa y la unión de ésta al factor tisular dispara la coagulación convirtiendo los factores IX y X a sus formas activas (FIXa y FXa).

Los fibrinopéptidos A y B que se liberan por el efecto de la trombina, corresponden a los terminales amino de las cadenas α y β.

Este efecto de la trombina reduce el peso del fibrinógeno alrededor de un 3% que corresponde a los fibrinopéptidos A y B, con carga negativa, y genera los monómeros y su polimerización por agregación término-terminal y latero-lateral, conformando el polímero inestable de fibrina, insoluble. Se mencionó en la participación vascular en la hemostasia, el efecto del fibrinopéptido-B en la contracción del músculo liso vascular.

2. Factor XIII: El factor XIII es un tetrámero compuesto por dos cadenas α y dos cadenas β unidas por fuerzas no covalentes; la forma molecular se describe como α2β2. La cadena a contiene un grupo cisteína que es el grupo activo.

Las cadenas α y β posiblemente son sintetizadas en el hígado, pero la cadena α también se ha encontrado localizada en megacariocitos, el cytosol de las plaquetas y algunos otros tejidos. El factor XIII en las plaquetas consiste de dos cadenas α.

El factor XIII debe ser activado (XIIIa) por la

Material protegido por derechos de autor

trombina en presencia de Ca^{++}. El factor XIIIa obrará sobre el coágulo o polímero de fibrina no estable otorgándole una estabilización de tipo bioquímico. Esto quiere decir por una parte que macroscópicamente no hay diferencia entre el coágulo de fibrina no estabilizado y el coágulo estabilizado. El efecto de estabilización se logra por uniones cruzadas específicas en los dímeros de cadenas γ-γ polímeros de cadenas α. Se ha propuesto que las reacciones de estabilización cruzada de cadenas a contribuyan a estabilizar el crecimiento de los polímeros de fibrina en forma lateral, es decir, por uniones latero-laterales, mientras que la dimerización γ-γ estaría obviamente comprometida en la polimerización término-terminal de los monómeros de fibrina. Una de las consecuencias de los entrecruzamientos de las moléculas de fibrina desde el punto de vista de estabilización, es el aumento de la fuerza mecánica del coágulo.

Recientemente se ha demostrado que la estabilización cruzada de α2-antiplasmina a la fibrina, probablemente explica la resistencia relativa de los coágulos formados en el plasma contra la digestión por la plasmina, enzima que produce fibrinólisis. La cadena α de fibrina puede ser unida cruzadamente a fibronectina, y ésta por otro lado se ha demostrado se encuentra unida al colágeno por enlaces cruzados, lo cual haría que el factor XIIIa, además de lo mencionado, puede tener un papel en el anclaje del coágulo de fibrina al tejido conectivo. Más aún, la unión del factor XIIIa a fibronectina y colágeno tendría un efecto importante en el proceso de cicatrización y explicaría por qué se encuentra una cicatrización defectuosa en algunos pacientes con deficiencia de este factor.

INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN

Lo descrito hasta ahora es la parte procoagulante de la coagulación plasmática cuyo producto final es la formación del coágulo de fibrina. Una vez que el estímulo inicial se haya efectuado, la coagulación se activa y mecanismos de retro-activación pueden estimular la formación de fibrina en una forma masiva. Por lo tanto son de una gran importancia los mecanismos que puedan limitar y localizar el proceso de coagulación con el fin de evitar la tendencia a la trombosis localizada o generalizada en forma caótica y desorganizada. Para cumplir con tal fin, existe el sistema de inhibidores de la coagulación; entre las dos tendencias debe haber un equilibrio.

Inhibidores de proteasas plasmáticas

Varios inhibidores de proteasas plasmáticas han sido descritos y son inhibidores de las enzimas activadas de la coagulación. Estos inhibidores son los siguientes:

Antitrombina: La antitrombina (denominada antes Antitrombina III) es una glicoproteína de cadena sencilla, con una masa molecular de 60 kD aproximadamente, con 432 aminoácidos y cuatro cadenas laterales de oligosacáridos. Se sintetiza en el hígado y su vida media plasmática es de 65 horas. Es el inhibidor fisiológico más importante de la trombina y del FXa pero también actúa sobre los factores IXa, XIa y XIIa, kallikreína plasmática y plasmina en sistemas purificados. El papel fisiológico de la antirombina es limitar el proceso de la coagulación a los sitios de daño vascular y proteger la circulación de enzimas libres. La antitrombina es en sí misma un inhibidor ineficiente, pero la heparina y las moléculas similares a la heparina que se encuentran presentes en la superficie de las células endoteliales, estimulan su actividad lo cual es la base para la terapia profiláctica con dosis bajas de heparina.

La heparina aumenta en forma marcada la reacción de la enzima AT III por la unión de ésta a la molécula de la AT III, lográndose una aceleración 2.000 veces mayor en la interacción del inhibidor-trombina. La inhibición de otras proteasas por la AT III, como por ejemplo el factor Xa, es reforzado por la heparina.

En la población general la frecuencia de deficiencia de AT III sintomática ha sido estimada entre 1:2.000 y 1:5.000; sin embargo, la deficiencia asintomática, se ha informado, es tan frecuente como 1:600.

Alfa-1-antitripsina: La α1-antitripsina (α1-AT) es una glicoproteína de cadena sencilla. Esta sustancia inhibe la trombina lentamente *in vitro*, pero parece ser que a pesar de encontrarse en el plasma en altas concentraciones no contribuye en forma importante en la actividad antitrombínica del plasma.

Su función como un modulador importante del sistema de coagulación, es imprecisa. No se ve tendencia trombótica en pacientes que tienen una deficiencia congénita de este compuesto.

Inhibidor C_1: El inhibidor C_1 (Inh-C_1), es una glicoproteína del plasma de cadena sencilla. Este compuesto, además de inhibir la fracción C_1 del

Material protegido por derechos de autor

Inhibidor de la vía del factor tisular

El inhibidor de la vía del factor tisular inhibe las reacciones que comprometen al factor tisular y el FVIIa. Este compuesto está en su mayoría unido a la fracción LDL en el plasma o al heparán sulfato cuando está asociado a las células endoteliales. Su deficiencia puede ser incompatible con la vida pues no se ha descrito en seres humanos.

TROMBOFILIA Y AUMENTO DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Las alteraciones de los inhibidores y algunas anomalías genéticas como el factor de Leiden (R506Q) y la mutación de la protrombina G20210A son causa de trombofilia, sin embargo debe tenerse en cuenta que se han descrito como causa de trombofilia el aumento de la concentración plasmática de factores de la coagulación como FVIII, FXI, FVII, FV, IX, X, fibrinógeno y la disfibrinogenemia. La hiperhomocistinemia adquirida ha sido relacionada a enfermedad arterioesclerótica. Otras situaciones clínicas como la talasemia se encuentran comprometidas con hipercoagulabilidad así como otras causas. Estas alteraciones se describen en otro capítulo del libro.

Factor tisular

Hemos visto hasta aquí factores de la coagulación tanto procoagulantes como inhibidores plasmáticos. En los tejidos existen un compuesto a diferentes concentraciones capaz de acelerar la coagulación de la sangre total, por lo que Morawitz, en 1905, postuló su teoría conocida como coagulación del plasma.

El factor tisular trabaja como un co-factor para el factor VIIa en la activación proteolítica dependiente de Ca^{++} y factores X y IX.

El factor VII es el único que exhibe alguna actividad intrínseca en su forma nativa y se puede pensar que adquiere baja actividad de coagulación tan pronto como se une al factor tisular convirtiéndose en un complejo con acción proteolítica por retroactivación.

El factor tisular parece estar distribuido en general en varios órganos pero es especialmente alto en concentración en el cerebro, la placenta y los pulmones. También se puede encontrar factor tisular con cierto grado de actividad en las paredes de los vasos sanguíneos, en las células endoteliales y en los monocitos. No se han descrito deficiencias de este factor.

B. FUNCIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN VASCULAR Y PLAQUETARIO

Las plaquetas en forma independiente tienen aspectos relacionados a su bioquímica intrínseca, pero la activación es inducida por fenómenos exclusivamente extraplaquetarios, especialmente subendoteliales, en el lecho vascular. Estas circulan en el plasma en forma aislada y como se describió arriba, su forma es discoide; al hacer contacto con el subendotelio, se presenta la adherencia gracias a la presencia del factor VIII:vW, el colágeno y otros compuestos, mediado por la glicoproteína Ib-V-IX, receptor plaquetario de membrana para el factor von Willebrand lo cual lleva a unión plaquetaria inmediata al F.W subendotelial expuesto. Las plaquetas se activan constituyendo la adhesión plaquetaria como primera fase del proceso de activación y producción de un trombo. De inmediato se sigue una actividad metabólica marcada, la síntesis de "mensajeros" intraplaquetarios y la producción de agonistas plaquetarios potentes, lo que define la segunda fase de la activación plaquetaria. La tercera fase comprende respuestas muy rápidas y es difícil de delimitar en cuanto al tiempo. Grandes cantidades de ADP son liberadas de los gránulos densos, permitiendo que las plaquetas se unan entre sí constituyendo la agregación primaria reversible, fenómeno exclusivamente interplaquetario; en la cuarta fase la superficie de las plaquetas presenta cambios, y el fibrinógeno plasmático se adhiere a los receptores de membrana, y permiten una agregación un poco más estrecha. El fibrinógeno se convertirá en el coágulo de fibrina progresivamente, a medida que el sistema de coagulación se active; la generación de trombina que se origina en el factor II o protrombina al activarse la coagulación, producirá un efecto agregacional más intenso en las plaquetas por cambios en la membrana; en la quinta fase activará, además, el proceso interno metabólico de la plaqueta produciéndose una liberación mayor de los compuestos intraplaquetarios (ADP, otros), constituyéndose la agregación secundaria irreversible, la cual es firme y definitiva. En la sexta fase, a medida que esto sucede, en la membrana el sistema canalicular abierto produce las prolongaciones citoplasmáticas de membrana por eversión de los canalículos denominados "filopodos", grupos de filamentos de actina paralelos incluidos dentro de una membrana muy fina, aumentando la superficie de contacto externo con las plaquetas vecinas para hacer la agregación más fácil. A

Material protegido por derechos de autor

medida que este cambio se produce, el colágeno y la trombina inducen una activación directa en las fosfolipasas de la membrana plaquetaria, produciéndose ácido araquidónico (Figura 26-3). Una vez que se produce ácido araquidónico, la enzima ciclooxigenasa convierte este último en los endoperóxidos cíclicos, prostaglandina G_2 y H_2 (endoperóxidos PGG_2 y PGH_2), y posteriormente, mediado por la enzima tromboxano-sintetasa y a partir de la PGH_2 se produce el tromboxano A_2, compuesto de vida corta que potencia la liberación del contenido granular de las plaquetas y produce mayor agregación plaquetaria, además de una vasoconstricción local, y luego se metaboliza a un producto final inactivo, el tromboxano B_2. Finalmente, la séptima fase en la cual la fibrina que fija a la superficie plaquetaria en receptores específicos, efectúa un proceso de retracción, acercando más las membranas de las plaquetas, afirmando la agregación secundaria, convirtiendo el trombo en un tapón impermeable.

El fenómeno anterior puede ser inhibido o regulado por el efecto que tenga el endotelio vascular sobre el trombo plaquetario en formación. Me refiero (Figura 26-3) a los actuales conocimientos que existen sobre el metabolismo intrínseco de la célula endotelial, muy similar a aquel de la plaqueta en cuanto a la producción de prostaglandinas, pero que está dirigido a un producto final un tanto diferente; este diseño bioquímico de la célula endotelial, al parecer tiene la finalidad de oponerse al proceso agregacional y explicaría por qué los traumas mínimos no producirán trombos. Una vez que se rompe el equilibrio que existe en el proceso hemostático entre aquellas fuerzas que propenden por la producción de un trombo de plaquetas o de fibrina, y aquellas otras fuerzas que pretenden inhibir en un mismo grado la formación de estos últimos, se producirá un fenómeno de trombosis o de fibrinólisis dependiendo del estado que predomine.

A medida que continúa el proceso de agregación plaquetaria, el fibrinógeno, tanto plasmático como el proveniente de las plaquetas, se adsorbe a la superficie plaquetaria, y el proceso agregacional plaquetario, permite la activación progresiva del plasma hasta la producción de trombina, la cual tiene un papel importante no solamente en la conversión de fibrinógeno a fibrina, sino también en la inducción de cambios en la superficie plaquetaria. La producción de coágulos de fibrina entre plaquetas permite que la fibrina se fije sobre la superficie plaquetaria en receptores específicos: los extremos de las bandas de fibrina se unen a receptores de complejo glicoproteína IIb/IIIa, y el complejo transmembrana glicoproteína IIb/IIIa. Transmite la fuerza de contracción del citoesqueleto a la red de fibrina y produce retracción del coágulo, haciéndose prácticamente impermeable afirmando progresivamente el trombo hacia la pared vascular y apartándolo lo más posible de la luz vascular con el fin de evitar la oclusión de éste.

En esta forma se sella la solución de continuidad de la pared vascular sin obstrucción de la luz vascular. El proceso fibrinolítico se encargará posteriormente de retirar la fibrina que se ha producido una vez que el proceso de cicatrización se hace efectivo. El proceso metabólico de la célula endotelial tiene como finalidad la producción de la prostaglandina I_2 (prostaciclina: PGI_2), la cual tiene una capacidad vasodilatadora potente y bloquea la agregación de plaquetas, por lo tanto limita la producción de trombos sobre la superficie endotelial en los traumas vasculares mínimos; la cadena de reacciones es exactamente igual a aquella que sucede en las plaquetas con la diferencia en la enzima responsable de la transformación de prostaglandinas, la prostaciclina-sintetasa, y no la tromboxano-sintetasa que actúa en las plaquetas. Las reacciones en la célula endotelial se inician también en los fosfolípidos de membrana, los cuales son hidrolizados por las lipasas de membrana de la célula endotelial hacia el ácido araquidónico. La ciclo-oxigenasa convierte el ácido araquidónico a los endoperóxidos cíclicos PGG_2 (prostaglandina G_2) y el endoperóxido cíclico PGH_2 (prostaglandina H_2) mediados por la enzima prostaciclina-sintetasa, producirá prostaciclina (PGI_2) (Figura 26-3).

A partir de las plaquetas, los endoperóxidos cíclicos PGG_2 y PGH_2 pueden pasar desde la plaqueta una vez que éstas hacen el proceso de adhesión y reacción, hacia las células endoteliales y contribuir dentro de este ciclo metabólico endotelial, a producir mayores cantidades de prostaciclina (PGI_2), el cual puede entrar liberándose a la luz del vaso y difundir a través de la membrana plaquetaria, ejerciendo un efecto de activador o estimulador de la adenil-ciclasa plaquetaria, que actúa sobre el ATP y desvía la producción de ADP hacia adenosina-monofosfato cíclico (AMPc); el AMPc es un compuesto que directamente tiene un efecto inhibitorio sobre la agregación interplaquetaria, y por otra parte reduce la cantidad de liberación de ADP y otros compuestos de los gránulos.

Material protegido por derechos de autor

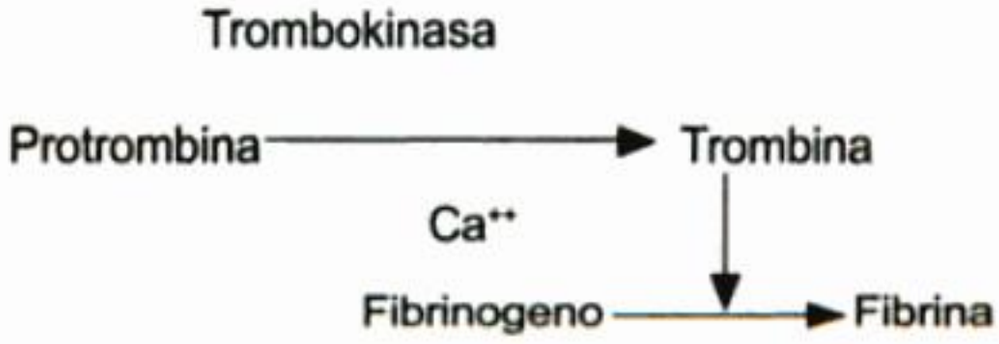
plaquetas que han sufrido el proceso de transformación con cambios en la conformación inicial de la membrana, pueden regresar a su estadio inicial normal, su forma discoide, si no han pasado a la fase de agregación secundaria irreversible. Estos serían los mecanismos involucrados en la protección que ejerce para sí mismo el lecho vascular en la producción de trombos.

Se ha descrito hasta el momento con detalle la forma en que las plaquetas y el lecho vascular contribuyen al proceso de la hemostasia y también cada uno de los factores de la coagulación que intervienen en la fase de la coagulación del plasma propiamente dicho. El sistema de coagulación ha sido descrito esquemáticamente a través de los años en forma de "cascada" y se han introducido algunas modificaciones, especialmente en lo relativo a la descripción de nuevos componentes a medida que éstos han sido descubiertos. Básicamente el esquema de coagulación se ajusta a los postulados de Morawitz, quien en 1905 publicó su histórico documento. Sobre este esquema se trabajó posteriormente hasta que en 1964 Mack Farlane dio a conocer la "cascada de la coagulación" en la forma como este sistema se ponía en marcha. Algunos pequeños ajustes se han efectuado desde entonces (Figura 26-4).

SISTEMA DE COAGULACIÓN

La cascada clásica de la coagulación

Recuento histórico: Rudolf Virchow en el siglo XIX, propuso una teoría en la cual afirmaba que el fenómeno trombótico se debía a tres factores procoagulantes: estasis, hipercoagulabilidad y daño vascular. En 1905 Morawitz publicó su histórico documento en alemán el cual varios años después fue reconocido como de gran importancia y por lo tanto traducido y publicado en inglés, sobre sus postulados de la secuencia en los eventos de la coagulación que inicialmente fue criticada por algunos. Morawitz, basado en trabajos tempranos especialmente los de Hammarsten y otros, postuló su teoría que constituye la base de los conceptos modernos de la coagulación: afirmaba que el fibrinógeno, sales de calcio y probablemente la protrombina, se encontraban en el plasma de la sangre circulante pero que a la vez contenía cantidades limitadas de anticoagulantes los cuales eran capaces de neutralizar la trombina y las denominó antitrombinas. Los elementos formes como los leucocitos y plaquetas tendrían una enzima que denominó trombokinasa, la cual se liberaría en pequeñas cantidades por la continua destrucción de estos elementos. Las pequeñas cantidades de trombina serían inhibidas por las antitrombinas, o la trombokinasa no se podría combinar con las sales de calcio, y la protrombina, para convertirse en trombina, tendría que estar en presencia de una superficie extraña como la expuesta al daño vascular donde leucocitos y plaquetas se aglutinarían y si el daño vascular fuera mayor, lograría liberar trombokinasa en gran cantidad, la cual pasaría al plasma. Si el daño expone tejido perivascular, estaría en presencia de trombokinasa en forma masiva de los tejidos lo cual sería suficiente como procoagulante y no exclusivamente de los elementos formes de la sangre, lo cual iniciaría la coagulación localmente. Su esquema inicial es el siguiente:



Sobre el esquema anterior se trabajó posteriormente y en los años siguientes se fueron añadiendo otros factores a medida que se descubrían, hasta que en 1964 Macfarlane y Dacie propusieron un esquema de reacciones en cadena que denominaron cascada bioquímica de la coagulación que culminaba con la conversión de fibrinógeno a fibrina como evento final (Figura 26-4), lo cual constituye La Cascada Clásica de la coagulación de la sangre.

En este esquema se presenta la coagulación la cual se iniciaría por dos vías independientes: la vía intrínseca y la vía extrínseca. La vía intrínseca se inicia con el factor XII el cual a su vez y a través de reacciones múltiples que involucra al kininógeno de alto peso molecular , la prekallikreína y el factor XI, denominados factores de contacto, inducen la activación del factor IX y con el factor VIII que ha sido activado por pequeñas cantidades de trombina, utilizando el sufijo($_a$) para indicar las formas activadas (FIX_a y $FVIII_a$) actúan sobre el factor X iniciando la Vía Común donde confluyen las vías intrínseca y extrínseca. El factor X activado (FX_a) en unión del factor V activado (FV_a) por pequeñas cantidades de trombina al igual que el factor VIII, ejercen su

Material protegido por derechos de autor

así presentado, contribuye a la formación del coágulo *in vitro* especialmente para el diagnóstico de las alteraciones de la coagulación y para el control de la terapia de anticoagulación, sin embargo, *in vivo*, la secuencia fisiológica de los eventos es algo diferente.

Coagulación de la sangre: secuencia fisiológica de activación

Las deficiencias hereditarias de los factores XII, kininógeno de alto peso molecular y prekallikreína, producen un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, pero carecen de tendencia hemorrágica, lo cual ha hecho pensar que esos factores posiblemente no son componentes de la coagulación propiamente dicho *in vivo* y por lo tanto no deben incluirse en un esquema *in vivo*. Por otra parte, el factor tisular (FT), un elemento normal de los tejidos, ausente de las células vasculares y también presente en los monocitos, activa la coagulación. Además, el complejo FT-$FVII_a$ activa no solamente el FX como se definió en la cascada clásica, sino que también activa el FIX de la vía intrínseca estableciendo un puente entre la vía intrínseca y la extrínseca, lo cual sugiere un papel muy importante para los factores VIII y IX en la coagulación iniciada por la vía extrínseca por el factor tisular (FT).

El modelo fisiológico *in vivo* se inicia por trauma, el cual expone superficies celulares a las proteínas del plasma; se inicia con la unión del FT de la membrana celular con el FVII (Figura 22-5), formando un complejo FT – VII_a el cual activa los factores IX y X. A su vez el complejo FT – VII_a activará por retroactivación más FVII e igualmente lo hace el FX_a, lo cual constituye un mecanismo acelerador de este proceso. En presencia de superficies cargadas negativamente, la trombina cataliza la activación del FXI a FXI_a y una vez que éste se presenta, constituye un mecanismo adicional para aumentar la activación del FIX. El FX_a, hasta el momento presente, por la acción del complejo FT – $FVII_a$, activará al FV a FV_a en la superficie de fosfolípidos de membrana y en presencia de pequeñas cantidades de trombina y conforma el complejo FX_a – FV_a (complejo protrombinasa) el cual activa protrombina a trombina, la cual se libera de la membrana celular y a su vez actuará sobre el fibrinógeno convirtiéndolo en fibrina por división de la molécula de fibrinógeno en los fibrinopéptidos A y B, los cuales constituyen el 10 % de la molécula original, y los monómeros solubles de fibrina que constituyen el 90%, los cuales se polimerizan en forma término-terminal y látero-lateral y de inmediato son estabilizados por el $F XIII_a$ (el cual requiere trombina para su activación) por uniones cruzadas covalentes.

La trombina generada es la enzima más importante dentro del sistema de coagulación por sus múltiples funciones biológicas tales como la activación de las plaquetas, la conversión de fibrinógeno a fibrina, la activación del FXIII a $FXIII_a$, la activación de la proteína C (PC) a proteína C-activada (PC-A) del sistema inhibitorio de la coagulación y la amplificación del sistema de coagulación por retroactivación; esto último se refleja en su intervención en el sistema intrínseco donde activa los factores XI, VIII y V acelerando el proceso biológico de la coagulación. Por su parte el FXI_a es capaz de activar más FXI que a su vez activa FIX a FIX_a. El FVIII circula unido a la fracción von Willebrand, lo cual, como se mencionó antes, es importante en la adhesión plaquetaria para conformar el trombo hemostático inicial. Después de la activación, el $FVIII_a$ se separa de la fracción von Willebrand y forma un complejo en la superficie plaquetaria con el FIX_a, complejo denominado tenasa (FIX_a-$FVIII_a$), que activa el FX a FX_a. La activación del FXI por la trombina es otro proceso de amplificación en la generación de más FIX_a, el cual a su vez activará más FX. Recordemos que el FX_a de ahí en adelante y previa activación del FV por trombina, conformará el complejo protrombinasa en unión del FV_a, para la activación de protrombina a trombina.

Estos mecanismos descritos serían los que se desarrollan *in vivo* causados por trauma de tejidos. Un mecanismo alternativo sería la vía intrínseca para la iniciación de le coagulación lo cual incluye FXII, kininógeno de alto peso molecular, prekallikreína y FXI por activación del FXII como se explica *in vitro*, pero fisiológicamente no está aclarado y no es fundamental en la iniciación de la coagulación por trauma tisular; se mencionó antes que las deficiencias de estos factores no producen tendencia hemorrágica. El FXI, en su deficiencia, produce discreta tendencia a sangrar y se vió su importancia en la activación y función de éste por activación de la vía extrínseca.

Regulación de la coagulación por los inhibidores

La coagulación de la sangre tiene inhibidores o anticoagulantes naturales para regular su función

Material protegido por derechos de autor

procoagulante y evitar la acelerada formación de coágulos de fibrina intravasculares. La regulación se efectúa en cada nivel del sistema ya sea por inhibición enzimática o por modulación de la actividad de los cofactores. El inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) actúa sobre las reacciones del factor tisular (FT) y el $FVII_a$ y se encuentra ligado en su mayoría al LDL plasmático o al heparán sulfato cuando está asociado a las células endoteliales (Figura 26-5).

La antitrombina inhibe la mayoría de enzimas libres generadas en la activación de la coagulación. Su efecto sobre las enzimas que conforman los complejos tenasa y protrombinasa es escaso. El papel fisiológico de la antitrombina es limitar la coagulación en los sitios de trauma y proteger la circulación de las enzimas libres.

La proteína C (PC), es un inhibidor que modula la actividad de los $FVIII_a$ y FV_a. La PC se activa en la superficie de las células endoteliales intactas por la trombina unida a la trombomodulina, proteína de membrana; por lo tanto, la trombina funciona como procoagulante o como anticoagulante dependiendo del sitio donde se genera. Donde hay ruptura vascular, lo hará como procoagulante, mientras que en los sitios vasculares intactos cumple funciones como anticoagulante pues la activación de la PC sólo se efectuará por la trombina unida a la trombomodulina de la membrana endotelial. La PC activada (PC-A) puede romper la unión de los cofactores V_a y $VIII_a$ a los fosfolípidos de membrana lo cual lleva a la inhibición de la coagulación a este nivel. El efecto anticoagulante de la PC-A depende de la proteína S (PS) la cual forma un complejo unido a la membrana y ejerce su efecto inhibitorio sobre los $F\ VIII_a$ y FV_a, incluso cuando éstos son parte del complejo tenasa o protrombinasa.

SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La enzima fibrinolítica plasmina, es la forma activa de la sustancia inactiva que circula en el plasma, el plasminógeno. Este último es adsorbido sobre los polímeros del coágulo de fibrina, y a partir de las células endoteliales, entran en circulación enzimas activadoras del plasminógeno (activador del plasminógeno tisular), las cuales se unen a los polímeros de fibrina y transforman el plasminógeno unido a la fibrina, en plasmina (Figura 26-6).

La plasmina que permanece formando un complejo unido a la fibrina, ejerce su acción sobre ésta, degradándola en fragmentos solubles que continúan en la circulación. También el sistema intrínseco puede, una vez que se produce kallikreína después de la activación de esta vía, obrar sobre el plasminógeno unido a la fibrina para convertirlo en plasmina y así, el complejo que continúa formándose entre fibrina y plasmina produce degradación del polímero de fibrina. La uroquinasa es un activador endógeno del plasminógeno producido en los lisosomas del endotelio glomerular del riñón. Tanto éste como el activador del plasminógeno tisular se producen actualmente por DNA recombinante para el uso terapéutico. También hay activadores exógenos como la enzima estreptoquinasa, la cual puede también unirse al plasminógeno circulante formando un complejo, los cuales se activan sin producirse lisis proteica. Estos complejos plasminógeno-estreptoquinasa son capaces de hidrolizar otras moléculas de plasminógeno circulante a plasmina.

Los productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina (PDF) son de tipo X-Y, los cuales tienen propiedades antitrombínicas y los fragmentos D y E forman complejos con los monómeros de fibrina, evitando la polimerización de éstos, lo cual se traduce en un efecto anticoagulante. Además pueden destruir también factores V y factor VIII:C. Con el fin de evitar este efecto destructivo el plasma posee los inhibidores de la plasmina: la α_2-antiplasmina, la cual se une de inmediato a las moléculas de plasmina que pudiesen encontrarse libres en circulación, formando un complejo inactivo. La α_2-antiplasmina opera rápidamente. La α_2-macroglobulina también tiene la capacidad de inhibir la plasmina formando complejo con ésta, pero más lentamente. Por su efecto especial como inhibidores de la coagulación, los PDF han sido denominados antitrombina VI.

Tanto el mecanismo protrombótico-procoagulante, como el sistema fibrinolítico, trabajan en forma continuada a un nivel fisiológico adecuado para mantener la sangre, más precisamente el plasma, en su estado fluído. Alteraciones de éstos ocasiona la anormalidad en la hemostasia. Estos dos grandes oponentes se encuentran en estado dinámico permanente.

C. INVESTIGACION DEL PACIENTE CON HISTORIA DE TENDENCIA HEMORRÁGICA

Aunque la historia personal o familiar de hemorragia presente o pasada puede ser indicativa de un

Material protegido por derechos de autor

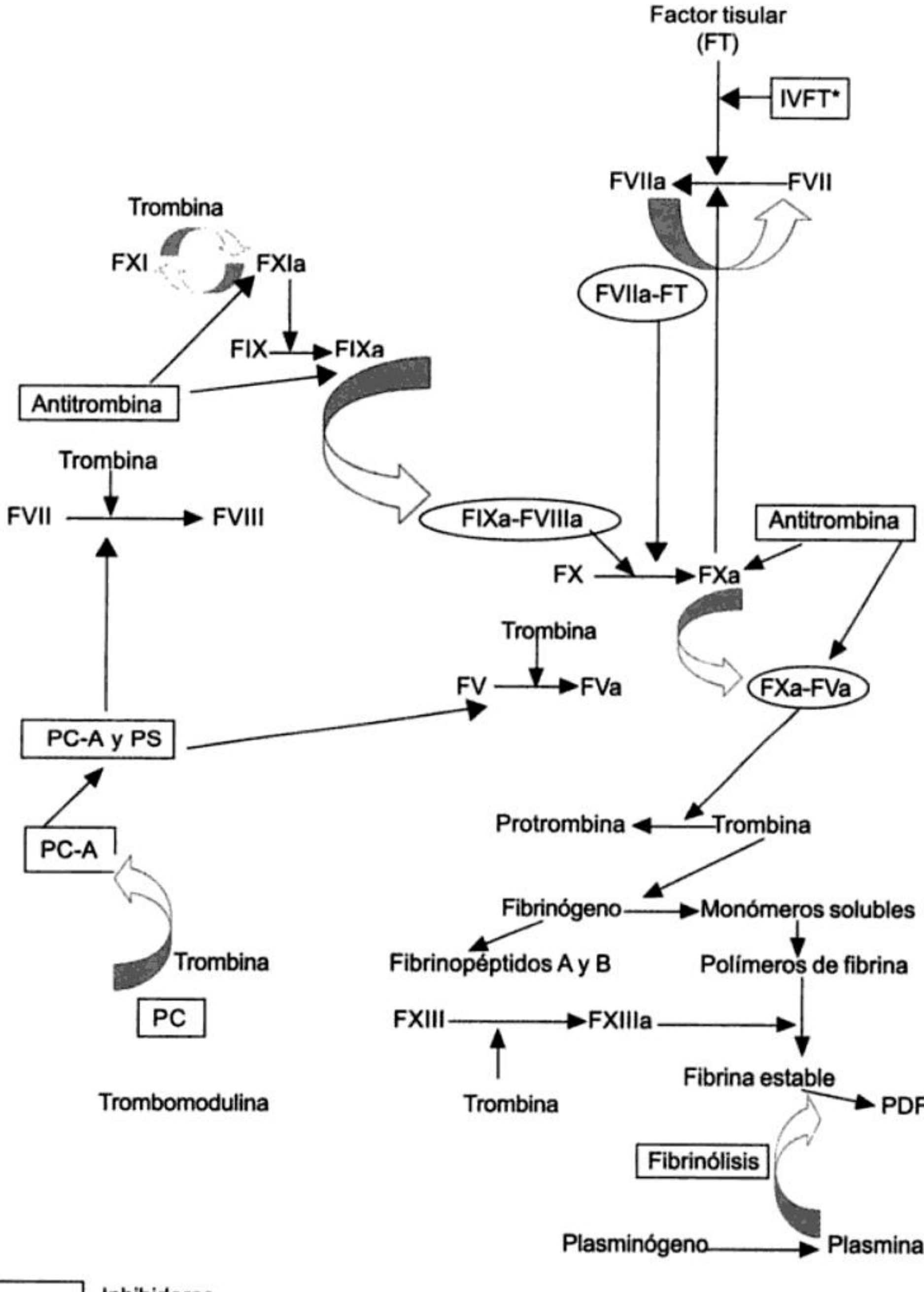


Figura 26-5. *Fisiología de la coagulación-procoagulantes e inhibidores.*

Material protegido por derechos de autor

ellos son las deficiencias del factor VIII o hemofilia clásica y la deficiencia del factor IX o hemofilia tipo B (Enfermedad de Christmas) que nunca causan hemorragia aguda espontánea nueva en los adultos, es decir, generalmente cuando lo hacen espontáneamente tienen historia de sangrado desde muy temprana infancia. Generalmente estos pacientes hacen hemartrosis, pueden hacer hematomas intramusculares o subcutáneos y suelen tener sangrado prolongado y en mayor cantidad frecuentemente después de cirugías, traumas o exodoncias. La hemorragia y severidad clínica varía de paciente a paciente, la cual está supeditada al déficit de actividad que el paciente hereda en su enfermedad. La actividad de los factores puede ser cuantificada.

Los puntos anteriores se refieren especialmente al momento de la aparición de los síntomas del paciente que pueden ayudarnos a definir si se trata de un proceso adquirido o un problema hereditario. Algunos otros detalles deben tenerse en cuenta cuando el paciente se queja de equimosis fáciles, la pregunta es, si esto refleja o no un verdadero desorden hemorrágico. Algunas características deben tenerse en cuenta:

El tamaño de las equimosis: algunos estiman que equimosis mayores de 3 cm son importantes, mientras que otros estiman diámetros hasta de 6 cm como tamaños que pueden no necesariamente revelar anormalidades. En mi experiencia he observado que equimosis superiores a los 5 cm de diámetro o menores pero múltiples, mientras sean de aparición espontánea, son importantes. Es de interés insistirle al paciente si estas equimosis no se producen por trauma, en sitios de inyección o sitios de vacunación.

El sitio de las equimosis: en general los niños suelen presentar una buena cantidad de equimosis entre 1 y 5 cm de diámetro y en ocasiones superpuestas unas a otras simulando equimosis confluentes en la región anterior de la pierna por trauma directo inducido sobre el borde anterior de la pierna (borde anterior de la tibia) durante el juego. Es bastante difícil obtener de un niño explicaciones en relación a la causa de tales equimosis porque generalmente no son conscientes de los traumas múltiples ligeros que sufren diariamente, pero la disposición de éstos en ambas piernas y la frecuencia con que se observan en niños de la misma edad, hace pensar que esto es un signo de poco valor para ser tenido en cuenta como positivo y bajo sospecha de un síndrome hemorrágico.

En la misma forma, equimosis recurrentes en una sola extremidad pueden indicar traumas inducidos a sí mismo, especialmente cuando otros hallazgos psiquiátricos y clínicos puedan sostener esta posibilidad.

En conclusión, pueden descartarse como causas de enfermedad hemorrágica equimosis "espontáneas" cuando se sospecha que son inducidas por traumas o cuando se obtiene la seguridad de ser espontáneas y son menores de 5 cm de diámetro, escasas, en un solo miembro y no de continua aparición.

El tipo de hemorragia y el sitio es de suma importancia en el diagnóstico y muchas veces puede señalar con bastante precisión la posible causa: un niño, sexo masculino, con hemofilia severa que tiene episodios hemorrágicos desde el momento en que se moviliza en la niñez puede tener traumas no lo suficientemente fuertes para presentar un hematoma, por ejemplo, en la región frontal después de trauma leve; este paciente fácilmente puede hacer hemartrosis espontáneamente. Cuando los defectos de este tipo son discretos o moderadamente severos, su presentación es un poco distinta y no sangran espontáneamente. Por esta razón la historia en estos pacientes se dificulta enormemente en cuanto a los antecedentes personales; sin embargo, otros puntos de sangrado diferentes a los traumas externos son importantes: las exodoncias como historia personal en coagulación, es de gran utilidad si el problema hemostásico es constante, de toda la vida, o si es adquirido recientemente. La amigdalectomía, donde el cuadro hemorrágico en pacientes con problemas en los factores de la coagulación es muy notorio y por otra parte muy recordado por el paciente y la familia. Si no hay historia hemorrágica anormal en una amigdalectomía, puede decirse con bastante aproximación a la realidad que el paciente probablemente no tenga un defecto de coagulación muy importante en el momento de la cirugía, excepción hecha de la enfermedad de von Willebrand, la cual presenta gran variación clínica en su severidad en cuanto al estado hemorrágico en diferentes momentos de la vida del mismo paciente.

Si al examen se encuentran lesiones petequiales, es poco probable que se encuentren en pacientes con alteraciones de la coagulación, y se encuentran más frecuentemente en alteraciones plaquetarias, tanto en cantidad como en defectos cualitativos o en administración de drogas que

Material protegido por derechos de autor

alteren la función plaquetaria, especialmente cuando ya existe una alteración funcional de base. También se encontrarán petequias en alteraciones vasculares, especialmente las púrpuras vasculares.

Se encuentran petequias en las alteraciones cuantitativas de las plaquetas, también con sangrado frecuente de las mucosas, paladar, encías, y epistaxis frecuentes repetidas y/o sangrado microscópico o masivo por el tracto gastrointestinal y/o genitourinario.

Las heridas causadas en los dedos de las manos o extremidades con objetos cortantes, son de poca utilidad como antecedentes hemorrágicos puesto que en general se seccionan vasos, arterias o venas de calibre lo suficientemente grande para provocar un sangrado importante. En la misma forma, por ejemplo, el paciente hemofílico adulto raramente tiene un problema de hemorragia con herida superficial si accidentalmente se corta la piel al afeitarse.

Dentro de la historia es de gran interés la presentación de la enfermedad en los antecedentes familiares: es llamativa la presencia de las hemofilias tipo A y tipo B en hombres puesto que es una enfermedad que se transmite ligada al sexo, mientras que la enfermedad de von Willebrand y otras anormalidades en la coagulación se transmiten como rasgos autosómicos. Sin embargo, en aproximadamente el 30% de los casos de hemofilia no se encuentra historia familiar genética. Debe tenerse en cuenta también aquellos que no colaboran en forma positiva en la información de los antecedentes familiares por razones de índole personal variada.

Otros datos de interés en la historia clínica son los antecedentes de drogas que los pacientes se encuentran recibiendo. Esto es especialmente cierto para los pacientes en quienes se sospecha patología adquirida, aunque también lo será a la larga en aquellos con los defectos congénitos, puesto que la sintomatología se puede agravar si la droga que recibe contribuye a disminuir algunos de los factores de la coagulación o si es un agente bloqueador de la función plaquetaria. Por lo tanto una lista de los productos que ha estado tomando durante los últimos meses hasta el momento de la consulta, debe ser suministrada, no importa la cantidad.

Dentro de los productos a interrogar están los laxantes, que contienen aceite mineral puesto que van a ejercer una inhibición en los factores dependientes de la vitamina K, pues esta vitamina es liposoluble y se perderá en las heces. Por las mismas razones anteriores es importante una historia clínica adecuada desde otros puntos de vista no solamente hemorrágicos sino clínicos en general, como son cuadros diarréicos crónicos y la presencia o no de esteatorrea que hagan sospechar síndromes de malabsorción (sprue tropical), pancreatitis crónica, etc. Cuadros obstructivos biliares, aunque tienen una historia y un examen físico muy obvio, es importante señalarlos como causa de deficiencia adquirida de factores vitamina K dependientes.

También afectará la producción de factores vitamina K dependientes el uso y abuso de bacteriostáticos y/o bactericidas no solamente por vía oral sino por vía parenteral, y especialmente aquellos de amplio espectro, puesto que disminuyen en forma importante la flora bacteriana intestinal.

La baja o nula ingesta de verduras puede inducir deficiencia de vitamina K de origen exógeno, hecho importante en pacientes que se encuentran en tratamiento con anticoagulantes orales, con desnutrición o vía oral limitada en mayor o menor grado por enfermedad o por otras conductas de tipo médico.

LAS PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

En las alteraciones hemorrágicas, las pruebas de laboratorio darán una respuesta definitiva, confirmatoria, que indicará sobre alguna alteración en los mecanismos hemostáticos. Estas pruebas están consideradas en dos grupos especialmente, el primero de ellos relacionado con las pruebas de tamizaje, en los cuales se obtendrá una confirmación en sentido amplio de una alteración en los mecanismos hemostáticos; en algunos casos específicos (deficiencias puras de factores VII o XIII) señalará exactamente el defecto. La segunda está relacionada con las pruebas más especializadas, etapa en la cual se entrará dependiendo de los hallazgos en las pruebas de tamizaje y en la cual se busca precisar el diagnóstico.

Antes de describir las pruebas más importantes en este tipo de estudio, es indispensable insistir en la necesidad de tener una historia clínica detallada. El laboratorio en los fenómenos de la hemostasia, puede suministrar información muy útil, no solamente para confirmar la sospecha clínica de un problema hemorrágico con base en una alteración de sus

Material protegido por derechos de autor

mecanismos, sino que también es posible establecer el diagnóstico con exactitud lo más cercanamente posible a la deficiencia que se encuentre. Algunas situaciones son sumamente raras y requieren estudios muy especializados, que no se encuentran al alcance de los laboratorios corrientes.

La presencia de pruebas de laboratorio normales en una persona, no necesariamente descarta la posibilidad de anormalidades en el mecanismo de la hemostasia, por lo cual se insiste mucho en el cuadro clínico con base en la historia, puesto que en ocasiones hay deficiencias muy discretas pero importantes en algunos de los mecanismos hemostáticos y pueden no mostrar necesariamente una alteración en las pruebas corrientes de laboratorio. En este último caso, el cuadro clínico es de mayor importancia y es necesario profundizar un poco si fuera posible en los estudios, incluyendo familiares de pacientes con el fin de encontrar la deficiencia específica.

Ante la sospecha por historia de un problema de hemostasia, deben practicarse algunas pruebas de laboratorio que se han considerado de tamizaje antes de proceder a las más especializadas. Estas primeras en general revelarán si existe alguna anormalidad en sentido amplio, en algunos de los puntos del sistema descrito. La Tabla 26-2 muestra las pruebas de tamizaje que deben utilizarse en todo tipo de paciente con historia de tendencia hemorrágica inexplicada.

1. Estudio del extendido de la sangre periférica
2. Tiempo de sangría
3. Tiempo de protrombina de Quick
4. Tiempo de tromboplastina parcial activado
5. Tiempo de trombina
6. Solubilidad del coágulo en urea
7. Consumo de protrombina (opcional)

Tabla 26-2. *Pruebas de laboratorio de tamizaje para investigar anormalidades de la hemostasia.*

1. El extendido de sangre periférica

La trombocitopenia es una de las causas comunes de sangrado y se puede obtener información inmediata sobre la cantidad de plaquetas, con la observación cuidadosa del extendido de sangre periférica. En el caso de trombocitopenia por hallazgo en el extendido de sangre periférica no se justificaría efectuar un tiempo de sangría a no ser que se sospeche alguno de los defectos cualitativos que pueden cursar con ligera trombocitopenia, como se verá más adelante. En el caso de trombocitopenia, el resto de los valores del cuadro hemático podrá contribuir al diagnóstico preciso de la entidad, de lo contrario, deberán practicarse exámenes adicionales para el estudio diferencial de las trombocitopenias, como son investigaciones para enfermedad del colágeno, la punción y análisis del extendido de la médula ósea, etc.

El extendido de sangre periférica será útil también en cuadros hemorrágicos inexplicables, como es el caso de la coagulación intravascular diseminada en la cual se pueden encontrar fragmentos de glóbulos rojos, esquizocitos, indicando la presencia de anemia hemolítica microangiopática. Este tipo de hallazgo también es característico en la púrpura trombocitopénica trombótica y otras alteraciones. Puede obtenerse un recuento de plaquetas manual si se tiene experiencia, o con un contador automatizado con el cual se podrán obtener los índices plaquetarios también.

2. Tiempo de sangría

Como se mencionó antes, es necesario en primer lugar excluir la trombocitopenia como la causa de la hemorragia, puesto que suele presentarse prolongación del tiempo de sangría en este caso.

El tiempo de sangría ha sido una prueba muy criticada a través de los años desde su descripción por primera vez en 1910 por Duke. A pesar de todo, el tiempo de sangría continúa siendo una de las pruebas más útiles para la valoración de la hemostasia primaria. La técnica, según la descripción de Duke, se efectúa con una punción en el lóbulo de la oreja, midiendo el tiempo elapsado hasta que el flujo de sangre se interrumpa. Esta técnica es difícil de estandarizar; se requiere mucha consistencia técnica para obtener resultados fieles y reproducibles. Se han efectuado modificaciones, como la prueba de sangría de Ivy, la más usada actualmente. Esta se practica efectuando una punción con lanceta desechable en el antebrazo cara anterior e interna, mientras se sostiene una presión constante de 40 mm de mercurio con el mango de un tensiómetro en el brazo. La técnica debe ser correctamente estandarizada y técnicamente constante en sus distintos pasos con el fin de hacerla reproducible.

En la década de 1950 y posteriormente, se han

Material protegido por derechos de autor

efectuado modificaciones utilizando incisiones hechas con bisturí. Se describió una técnica denominada tiempo de sangría con plantilla (del inglés: Template bleeding time) en el cual se efectúa un corte superficial de piel en el antebrazo cara interna, limitando su profundidad con una plantilla metálica que ofrece, además, una superficie de anclaje en la piel. Posteriormente y utilizando el mismo principio, las casas comerciales de productos de diagnóstico, han presentado diseños especiales desechables en los cuales se presenta una cuchilla, especialmente elaborada dentro de un soporte de plástico con un diseño especial en el lado de salida, para efectuar el efecto de plantilla sobre la piel, y bajo un mecanismo de resorte la cuchilla efectúa un corte sobre la piel en forma rápida y con aproximadamente 1 mm de profundidad y 5 mm o más de longitud. Igual que en los otros, el punto final es el cese del sangrado. Esta técnica produce unos resultados reproducibles, pero algunos pacientes presentan cicatrices residuales en el sitio de punción-corte. Por lo tanto, a los pacientes debe advertírseles la posibilidad de obtener como secuela, una cicatriz de este tipo. Muchos laboratorios se niegan a adoptar este sistema por el problema de las secuelas en la piel, las cuales se convierten más que todo en un problema de tipo cosmético.

El tiempo de sangría en general se encontrará prolongado en la trombocitopenia, la tromboastenia, enfermedad de von Willebrand, síndrome de Bernard-Soulier y algunos otros. El tiempo de sangría de Ivy se ha encontrado asociado a pacientes con deficiencia de vitamina K e ictericia obstructiva y se ha descrito en pacientes con sobredosis de anticoagulantes orales.

Una modificación del tiempo de sangría consiste en el tiempo de sangría post-aspirina. El tiempo de sangría se repite dos horas después de ingerir una pequeña dosis de aspirina. Esta modalidad puede revelar anormalidades de la hemostasia en pacientes que tienen tiempos de sangría convencionales normales. La aspirina, como se mencionó en la parte inicial de esta sección, es un bloqueador de la ciclo-oxigenasa en el metabolismo de la plaqueta, por lo tanto es un inhibidor de la función de las plaquetas. El tiempo de sangría de algunos individuos normales se prolonga después de la ingestión de aspirina; sin embargo, esta prolongación es mucho más marcada en pacientes con anormalidades de la hemostasia ya existentes y la prueba puede contribuir valiosamente en la información diagnóstica.

3. Tiempo de protrombina (TP)

La prueba fue descrita por primera vez por el doctor Armand Quick en 1935 como "el tiempo de protrombina" y posteriormente se agregó el término "en una etapa". Es una de las pruebas de coagulación más populares y más usadas, quizá equivocadamente, por lo que a esta prueba se le atribuyen falsas propiedades de total normalidad del sistema de coagulación cuando está restringido solamente a algunos factores. La prueba no se refiere exclusivamente tampoco a la protrombina, pues es capaz de detectar, y con mayor sensibilidad, deficiencias de factores V, VII y X. También puede ser afectada por bajos niveles de fibrinógeno o por niveles altos de heparina o anticoagulantes patológicos adquiridos. El tiempo de protrombina es la prueba ideal para el control de anticoagulación con anticoagulantes orales; existe una gran preocupación para la estandarización de dicha prueba. La prueba se basa en una recalcificación del plasma con la adición de la tromboplastina tisular y la medición del tiempo que toma en la aparición del coágulo de fibrina.

El TP se requiere para el estudio de coagulopatías y para la monitoría de la anticoagulación con cumarínicos. El parámetro más útil para esto último es la relación del TP del paciente y la del control normal. La sensibilidad de los diferentes tipos de tromboplastina varía. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene a disposición un preparado de tromboplastina de referencia internacional. Todo lote nuevo debe ser calibrado con esta referencia de la OMS. Esto lo hace el fabricante para cada lote y en el empaque deberá aparecer el International Sensitivity Index (ISI), el cual con el TP en segundos y una tabla elaborada con los datos esenciales y por interpolación, se obtiene el "International Normalized Ratio" (INR). El INR da una información más precisa de la relación paciente/control normal, pues se ha tenido en cuenta no sólo la diferente sensibilidad de tromboplastinas que usualmente hay entre especies distintas (tromboplastina de origen humano o de conejo), sino la diferencia que hay de uno a otro individuo o de uno a otro animal.

El TP debe informarse incluyendo el tiempo en segundos del paciente, el del control, el tipo de tromboplastina, el ISI y el INR. Es aconsejable incluir una tabla para rangos terapéuticos en anticoagulación en distintas situaciones clínicas.

Se han practicado modificaciones del tiempo de protrombina, especialmente en Europa y en esta categoría están el Trombotest y otros como el Normotest y el test Dos-siete-diez inicialmente

Material protegido por derechos de autor

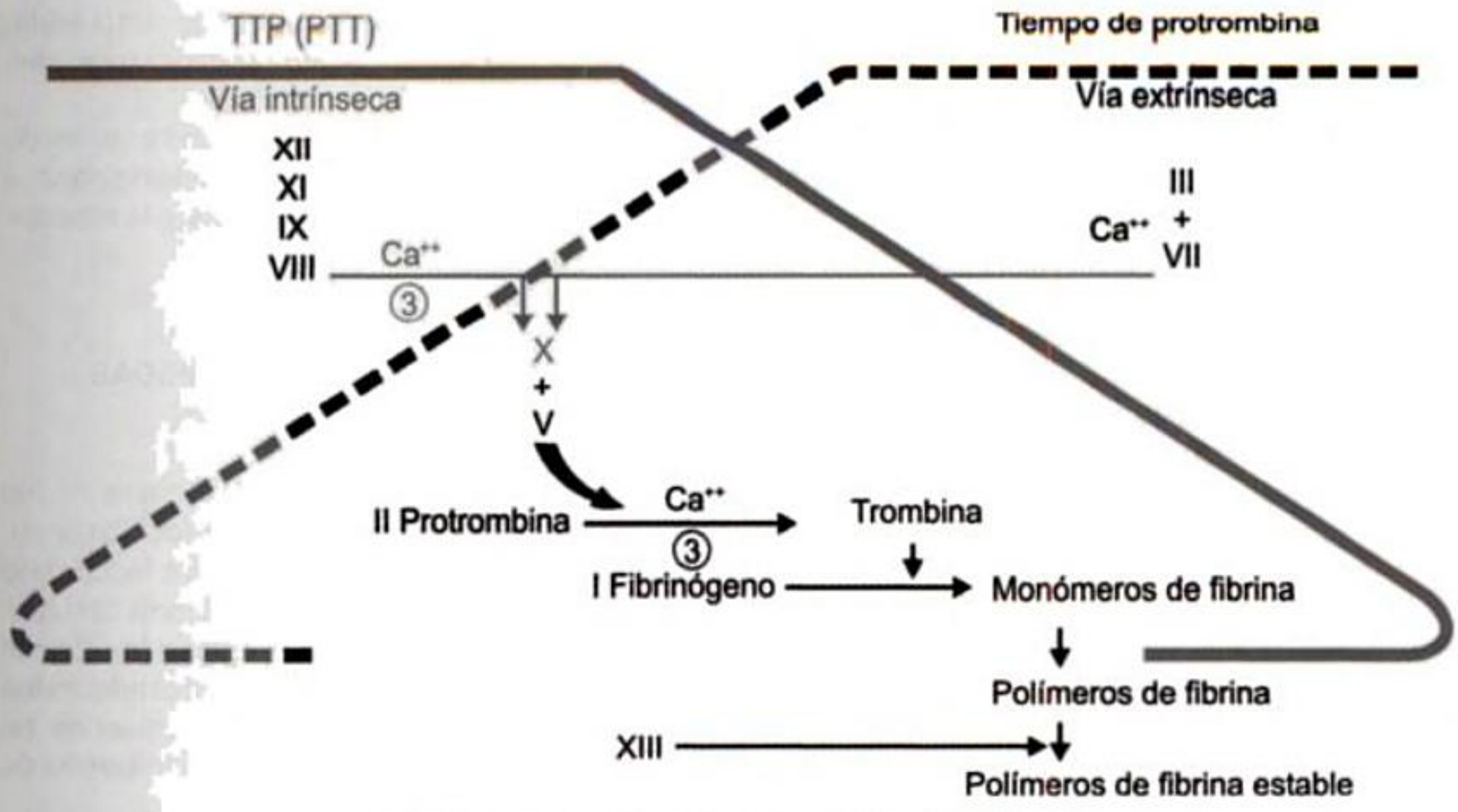


Figura 26-7. *Sistema de coagulación simplificado.*

tacto, ya sea por deficiencia de los factores mencionados o también, un inhibidor de la coagulación, generalmente un autoanticuerpo dirigido contra uno de los factores, especialmente el factor VIII o el anticuerpo antifosfolípido (anticoagulante lúpico).

5. Tiempo de trombina (TT)

Esta prueba se utiliza únicamente para investigar la última parte del sistema de coagulación en su fase procoagulante y dará una información bastante rápida tanto de la cantidad como de la calidad del fibrinógeno y para detectar la presencia de heparina o los PDF. La hipofibrinogenemia congénita es rara; es más frecuente la adquirida. Se detecta por un TT anormal.

La anormalidad de esta prueba se manifiesta por un tiempo prolongado, o por una formación de gel que no moldea el tubo de ensayo y que sale fácilmente por inversión de éste.

6. Solubilidad del coágulo en solución de urea 5 M

La deficiencia del factor XIII no puede ser detectada por ninguna de las pruebas descritas hasta el momento. Unicamente puede detectarse por medio de reacciones que sean capaces de demostrar la inestabilidad del coágulo a nivel bioquímico. Esto se logra mediante la producción de un coágulo libre de glóbulos rojos utilizando trombina sobre plasma y cloruro de calcio y posteriormente se suspende el coágulo obtenido en un volumen de solución de urea 5 M o también una solución de ácido monocloroacético al 1% en un tubo de ensayo. Los coágulos que no han sido estabilizados correctamente se disuelven en estas preparaciones en forma completa.

En general y a pesar de la poca sensibilidad que tienen las pruebas descritas, es capaz de detectar aquellas deficiencias que producen manifestaciones hemorrágicas.

7. Prueba de consumo de protrombina

Se basa esta prueba en el hecho de la conversión de la protrombina plasmática durante el proceso de coagulación, a trombina, lo que lleva como consecuencia a bajos niveles de protrombina que permanecen en el suero. Cuando se presenta un defecto en la coagulación, la conversión de la protrombina es incompleta, lo cual se podría demostrar en un montaje especial.

Esta prueba es de gran utilidad, especialmente en deficiencias funcionales plaquetarias desde el punto de vista cualitativo, puesto que en la prueba, en vez de utilizar sustitutos de plaquetas, se usan las plaquetas del paciente. En el caso que la prueba resulte alterada, se pueden utilizar plaquetas normales de un donante y algunas otras modalidades que también pueden ser incluidas para dar más información respecto al funcionamiento plaquetario.

Material protegido por derechos de autor

II	**SINTESIS DISMINUIDA DE LOS FACTORES VITAMINA K - DEPENDIENTES:**
	a. Ingesta inadecuada - Enfermedad hemorrágica del recién nacido
	b. Terapias con agentes bacteriostáticos o bactericidas, especialmente por vía oral
	c. Síndromes de malabsorción - esteatorrea
	d. Abuso de laxantes con aceite mineral
	e. Obstrucción biliar
	f. Anticoagulantes orales: Uso terapéutico
	Pesticidas
II	**ENFERMEDADES HEPÁTICAS:**
	a. Aguda
	b. Crónica
III	**CONSUMO DE FACTORES:**
	1. Coagulación intravascular diseminada
	a. Síndrome de defibrinación aguda
	b. Coagulación intravascular diseminada subaguda y crónica
	2. Fibrinólisis primaria (hiperplasminemia)
	3. Púrpura trombocitopénica trombótica
IV	**PÉRDIDA DE FACTORES:**
	a. Factor X: En amiloidosis, síndrome nefrótico
	b. Factor IX: Síndrome nefrótico, amiloidosis, enfermedad de Gaucher
V	**INHIBIDORES PATOLÓGICOS:**
	a. Anticuerpos contra factores de la coagulación
	b. Inhibidor del lupus eritematoso sistémico (anticoagulante del lupus)
	c. Anticoagulación parenteral (heparina).

Tabla 26-3. *Alteraciones adquiridas de la coagulación.*

quias, gingivorragia, **epistaxis, hematuria.** Acompañado de esto un examen físico que pueda contribuir con la presencia o **no de visceromegalia en** relación al hígado, ganglios **linfáticos, bazo o masas** abdominales, torácica, que puedan sugerir **la** presencia de una neoplasia maligna y otro tipo **de** patología asociada. Las neoplasias **malignas son** quizá la causa más **importante de alteraciones** adquiridas de la coagulación y las neoplasias primarias generalmente más involucradas están localizadas en las mamas, pulmones, **próstata, y colon.** Deben buscarse profusamente estigmas de cirrosis y ayudarse con aquellos estudios apropiados **para** descartar esta y otras enfermedades **hepáticas** agudas o crónicas. La presencia o no de ictericia, atrofia testicular, ginecomastia, **edema o ascitis,** debe ser investigada **en el paciente en forma exhaustiva.**

Debe tenerse muy **presente la posibilidad de** sepsis, especialmente **si existe un problema de** base capaz de producirla **como por ejemplo,** endometritis post-aborto **y cualquier otra causa ginecológica capaz de inducirla, al igual que infecciones de otra localización que estén acompañadas de un cuadro claro de septicemia. Aquellas pacientes embarazadas quienes, ya sea en el momento del trabajo de parto o aun antes de que éste se inicie, o en post-parto, presenten sangrado vaginal anormal inexplicable, hematuria, gingivorragia, presencia de equimosis, petequias y sangrado fácil en los sitios de punción venosa para líquidos parenterales en general, o cuando se obtienen muestras de sangre para laboratorio, debe hacer pensar en algunas de las condiciones obstétricas anormales causantes del síndrome de defibrinación (coagulación intravascular).**

I. SÍNTESIS DISMINUIDA DE FACTORES VITAMINA K DEPENDIENTES

Generalidades

Los factores que son dependientes de la vitamina K, factor IX, X, VII, II o protrombina, proteína C,

Material protegido por derechos de autor

con anticoagulantes orales es la hemorragia, que generalmente se presenta por sobredosis, por el mal uso de esta droga. Debe tenerse en cuenta que pacientes que están bajo anticoagulantes orales (warfarina sódica en Colombia) debe hacer sospechar también la presencia de una lesión del tracto gastrointestinal si la hemorragia proviene de esa área: várices esofágicas, gastritis aguda hemorrágica, úlcera péptica, etc. Si se trata de hematuria pensar en neoplasia del tracto génito-urinario. Debe tenerse también en cuenta que en nuestro país algunas personas en ocasiones, especialmente pacientes ambulatorios de los hospitales, son iniciadas en una terapia anticoagulante por razones múltiples y no se les ha explicado con claridad sobre el tipo de terapia que reciben, el control adecuado que deben tener y los riesgos que esta terapia conlleva; además en muchas ocasiones, la falta de información sobre el peligro que implica el uso de otras drogas tomadas simultáneamente que pueden incrementar el efecto anticoagulante o disminuirlo en grado variable, hasta el punto de hacerlo inefectivo con las consecuencias que de ahí se desprenden en caso de suspender una de estas drogas en un momento dado; todos los pacientes que son orientados hacia un programa de anticoagulación, por corto que sea, deben ser instruidos en cuanto al tipo de droga y control médico que deben seguir.

También se debe explicar al paciente, cómo se potencia el efecto de los cumarínicos que causaría tendencia hemorrágica, o la resistencia a la anticoagulación como sucede con cierto tipo de drogas, la ingestión de altas cantidades de vegetales de hojas verdes, especialmente en dietas de reducción, el cual aumenta el aporte de vitamina K y la dosis de anticoagulante oral tendrá que ser superior. Un cambio en el tipo de la dieta en un momento dado, puede hacer que la dosis que posiblemente fue aumentada con base en la resistencia, sea excesiva en un momento dado y el paciente haga un problema hemorrágico sobreagregado. Cualquier cambio en el régimen alimenticio o en la administración de drogas simultáneas a la anticoagulación oral, debe hacerse bajo supervisión médica, puesto que la suspensión de drogas que han producido inhibición del efecto anticoagulante de las drogas como la warfarina, dejarán de ejercer su efecto y el anticoagulante que usualmente ha sido aumentado en su dosis, súbitamente presentará un efecto muy superior y el paciente estará en riesgo de una complicación hemorrágica. Recordemos también que la presencia de ictericia, malabsorción o diarrea pueden potencializar el efecto de los anticoagulantes orales, comprometiendo la absorción natural de la vitamina K al igual que pacientes con lesión hepática debida a enfermedad hepática crónica como cirrosis, o alcoholismo, pueden agregarse a una excesiva disminución de los factores vitamina K dependientes en su síntesis.

Existe otro problema: la presencia de raticidas con base en anticoagulantes orales como la warfarina. El riesgo mayor que existe es la contaminación de los alimentos o la ingestión directa de este tipo de compuestos en niños de corta edad, que aún no caminan y juegan en el suelo, quienes accidentalmente contaminan sus manos y la boca, lo toman y hacen un cuadro correspondiente al compuesto ingerido; debe tratarse en el hospital o clínica con la administración de la vitamina K parenteral, y la terapia de remplazo en el caso de hemorragia aguda severa. La medida más importante es la prevención y puesta en alerta respecto a este gran riesgo que ya se ha presentado en nuestro medio.

La sobredosis de anticoagulantes se manejará de acuerdo con la tendencia hemorrágica en el paciente: cuando el sangrado es discreto y asociado a una prolongación del TP, puede ser suficiente la suspensión de la droga por uno o más días, controlando el TP y reanudando droga a las dosis de mantenimiento. Si el sangrado es más severo, se utilizará vitamina K_1 endovenosa (Fitomenadiona). Si la anticoagulación se piensa continuar no debe agregarse al tratamiento más de 2 mg de vitamina K_1 inicialmente, puesto que si esta dosis se sobrepasa, el paciente entrará en una fase de resistencia y va a ser mucho más difícil reanticoagularlo. Como el efecto de la vitamina K se demora para actuar 12 horas o más, en el caso de una hemorragia que implica riesgos para el paciente, debe tratarse con terapia de remplazo, plasma fresco congelado y así ayudar a restaurar más rápidamente el defecto.

En caso de presentarse sangrado con un TP normal o cercano a lo normal, deben agotarse todos los métodos disponibles para encontrar una lesión de base, especialmente en el tracto gastrointestinal, ya sea alto o bajo. Debe recordarse que la presencia de hematemesis o melenas puede ser indicativa de várices esofágicas sangrantes, úlcera péptica, duodenal o gástrica, gastritis hemorrágica, o un carcinoma gástrico ulcerado, y una hematuria puede indicar algún problema neoplásico a nivel renal o en la vejiga, etc.

Material protegido por derechos de autor

II. ENFERMEDADES HEPÁTICAS

El hígado sintetiza la mayoría de los factores de la coagulación del plasma, los factores XI, XII, XIII, V, fibrinógeno o factor I, II, VII, IX y X y algo de factor VIII, al igual que el plasminógeno y los inhibidores α2-antiplasmina y antitrombina III. Esto sugiere que en enfermedades hepáticas agudas o crónicas, puede presentarse un déficit de esta serie de compuestos y tendencia hemorrágica.

Por otra parte, el hígado es el órgano principal de depuración de factores de la coagulación activados circulantes a través del sistema reticuloendotelial, y especialmente el activador del plasminógeno, cuya depuración está marcadamente disminuida, por lo tanto la fibrinólisis estará aumentada, y en algunos casos de falla hepática celular, la síntesis defectuosa de los factores de la coagulación está asociada con coagulación intravascular diseminada y una fibrinólisis aumentada debido a la disminución de la eliminación del activador del plasminógeno. Esto hace la situación mucho más severa porque habrá tendencia hemorrágica multifactorial. Desde el punto de vista de laboratorio, las pruebas de tamizaje mostrarán una prolongación del TP, del TTP, y una prolongación del TT, el cual es sensible a una serie de anormalidades asociadas con enfermedad hepática:

a. **Hipofibrinogenemia:** los niveles de fibrinógeno están disminuidos o bajos en síntesis hepática.
b. **Disfibrinogenemia:** se asocia al aumento de ácido ciálico en la molécula de fibrinógeno, lo cual hace que la polimerización de la fibrina no se haga adecuadamente y se prolongue.
c. **Aumento de los productos de degradación de la fibrina (PDF):** interfiere con la polimerización de la fibrina puesto que los PDF se unen a los monómeros de fibrina formando complejos que no se polimerizan.

Si es posible, la determinación del factor V contribuye al diagnóstico diferencial, puesto que este factor es no vitamina K dependiente y revelaría una lesión hepatocelular pura. La determinación de la concentración de antitrombina III también es importante puesto que se encontraría reducida muy característicamente en la enfermedad hepatocelular y también puede contribuir a la producción temprana de coagulación intravascular diseminada. El test de la lisis de la euglobulina, que detecta activador de plasminógeno, puede mostrar aumento de la actividad fibrinolítica.

El tratamiento de la falla hemostática en la enfermedad hepática incluye un control cuidadoso de las pruebas de coagulación al lado del seguimiento del paciente desde el punto de vista hemorrágico. Recordemos cómo una hemorragia gastrointestinal en un paciente con enfermedad hepática crónica que ya tiene problemas de la coagulación, puede tener por ejemplo várices esofágicas y complicar la situación de hemorragia. Descartar la presencia de erosiones en la mucosa gástrica, o úlcera del duodeno. El paciente que no está sangrando, a pesar de deficiencias de estos factores, no debe recibir tratamiento especial sino una vigilancia estrecha. La vitamina K_1 debe suministrarse solamente si hay evidencia de deficiencia de vitamina K por historia. La terapia de remplazo está indicada si el paciente sangra profusamente teniendo en cuenta los otros parámetros de una falla hepatocelular compensada o descompensada. El problema de remplazo no es tan sencillo, pues las transfusiones tienen riesgos conocidos. El plasma fresco es útil en estas situaciones y generalmente administra aquellos factores necesarios, incluyendo el factor V. En casos extremos el concentrado de complejo protrombínico puede administrarse aunque debe tenerse en cuenta el riesgo de producción de coagulación intravascular puesto que se trata de componentes activados. Por tanto, este tipo de terapia debe reservarse solamente para aquellos pacientes en emergencia donde otros métodos terapéuticos han fallado y el paciente continúa sangrando; su uso debe restringirse a centros especializados.

III. CONSUMO DE FACTORES

1. Coagulación intravascular diseminada (CID)
Es ésta una alteración inducida por la activación intravascular del sistema hemostático en respuesta a un trauma, la cual lleva a la producción de trombina que convierte el fibrinógeno en el coágulo de fibrina intravascularmente. Se activa también el sistema fibrinolítico. Los más importantes problemas de este síndrome son la microtrombosis y el cuadro hemorrágico, más importante la primera, pues lleva a falla multisistémica por daño orgánico progresivamente si no se logra detener. Hay consumo de factores de la coagulación tanto por utilización como por proteólisis. Se presenta disminución del fibrinógeno, de las plaquetas y gran producción de productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina los cuales, a su vez, operan

Material protegido por derechos de autor

como anticoagulantes puesto que unos son antitrombínicos y otros forman complejos con los monómeros de fibrina impidiendo su polimerización.

Fisiopatología: Ya se mencionó anteriormente cómo el sistema de coagulación es activado continuamente hasta determinada extensión bajo condiciones normales. Esta tendencia es opuesta por el sistema fibrinolítico que mantiene las vías libres de cualquier depósito de fibrina y plaquetas que se presenten y mientras no haya aceleración exagerada de ninguno de los dos sistemas, la situación de equilibrio prevalece. Cualquier aceleración de uno de estos dos, llevará a la anormalidad.
Como muchos de los factores de la coagulación, al igual que las plaquetas, son utilizados en el proceso de coagulación, el uso acelerado de estos mecanismos provocará un consumo acelerado de algunos factores de la coagulación que suelen consumirse en el proceso de coagulación del plasma tales como los factores VIII, V, protrombina, fibrinógeno, factor XIII y plaquetas, induciendo mayor tendencia hemorrágica puesto que hay deficiencia forzosa de ellos. A su vez el sistema fibrinolítico se activa secundariamente obrando sobre los coágulos de fibrina, produciendo destrucción de éstos al igual que opera también sobre el fibrinógeno generando los productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina (PDF) los cuales, como se mencionó antes, son anticoagulantes y aumentan la tendencia hemorrágica. Debe tenerse en cuenta que la plasmina, el compuesto activo que produce lisis proteica, no es específica para fibrinógeno y fibrina sino que puede hacerse también sobre otras proteínas, especialmente factores de la coagulación.

La iniciación de una coagulación intravascular diseminada puede ser debida a daño de uno o más de los componentes principales del sistema hemostático como son los vasos sanguíneos, las plaquetas, la coagulación y fibrinólisis.

Daño vascular: Se puede inducir daño del endotelio de los vasos por enfermedades virales o por sepsis por bacterias Gram negativas, o por sus endotoxinas.

Una vez dañado el endotelio, las plaquetas quedan en contacto con las estructuras subendoteliales expuestas en las cuales está el colágeno, la elastina y las microfibrillas (VIII:vW), las cuales inducen activación plaquetaria y adherencia de éstas a esas estructuras.

Daño de las plaquetas: Las plaquetas forman una parte muy importante de los microtrombos en la coagulación intravascular diseminada (CID) y algunos de estos estímulos que deterioran el endotelio pueden también agregar las plaquetas. La activación de las plaquetas y su agregación también pueden ser inducidas por complejos antígeno-anticuerpo.

Coagulación: Es posible que muchos de los casos de CID sean producidos por la entrada a la sangre en circulación de tromboplastina tisular. Esto puede provenir de tejidos lesionados y es quizá la causa más clara que explicaría los accidentes obstétricos de los cuales el abruptio placentae es el más importante por la liberación de sustancias tromboplásticas placentarias que pasarían hacia la circulación general. Pueden encontrarse también tromboplastina en los glóbulos rojos, leucocitos y es posible también que el fosfolípido de la tromboplastina pueda acelerar la coagulación a nivel de la interacción entre los factores Xa y V al igual que en los factores IXa y VIII. La activación de las plaquetas también puede producir liberación y exposición del factor plaquetario 3, y acelerando también la producción de trombina.

La fibrinólisis
La presencia de fibrina soluble en la circulación produce su propia disolución fibrinolítica, pues el activador tisular del plasminógeno se une específicamente a la fibrina y así puede activar la plasmina sin ser neutralizada por la antiplasmina circulante. De esta forma gran proteólisis de fibrina localizada puede presentarse aun en ausencia de aumento de la formación del activador de plasminógeno sistémicamente. El activador tisular del plasminógeno es probablemente liberado de tejido endotelial sometido a daño a través de la activación del factor XIIa en el sistema intrínseco.

Causas de coagulación intravascular diseminada
Las enfermedades que pueden causar una coagulación intravascular diseminada, utilizando los mecanismos de iniciación que se han descrito antes, se presentan en la Tabla 26-4.

Infección: El síndrome de CID se encuentra más frecuentemente asociado con infecciones por Gram negativos y posiblemente asociados con la libera-

Material protegido por derechos de autor

1. Infecciones:
   - Bacterias, virus, Rickettsias
2. Anormalidades obstétricas:
   - Aborto séptico
   - Feto muerto retenido macerado
   - Placenta previa
   - Abruptio placentae
   - Pre-eclampsia, eclampsia
   - Embolia del líquido amniótico
   - Placenta acreta
3. Tumores malignos:
   - Carcinomatosis
   - Leucemia promielocítica
4. Trauma:
   - Traumatismo con daño tisular marcado (aplastamiento)
   - Trauma cerebral
   - Algunas cirugías
5. Shock:
   - Todos los tipos
6. Vasculitis:
   - Enfermedades del colágeno
   - Síndrome hemolítico urémico
   - Púrpura trombocitopénica trombótica
7. Venenos de serpientes
8. Hemólisis intravascular:
   - Malaria
   - Reacción transfusional
   - Ahogamiento por inmersión
9. Alteraciones hepáticas:
   - Cirrosis
   - Necrosis hepatocelular aguda
10. Anomalías vasculares:
    - Síndrome de Klippel-Trenaunay
    - Síndrome de Kasabach-Merrit (Hemangioma gigante)
    - Síndrome de Rendu-Weber-Osler
    - Aneurisma disecante de la aorta
    - Aneurismas A-V
    - Prótesis vasculares
11. Circulación extracorpórea
12. Rechazo de órganos trasplantados
13. Golpe de calor

Tabla 26-4. *Causas de coagulación intravascular diseminada.*

Material protegido por derechos de autor

fusiones de plasma, esplenectomía, el uso de esteroides, y en los últimos años, además, el efecto de drogas antiplaquetarias, en especial el dipiridamol; se ha observado en algunos pacientes remisiones prolongadas con el uso de transfusiones de plasma o plasmaféresis. El mecanismo por el cual esta medida presenta algunos resultados positivos en algunos pacientes, es hasta la fecha desconocido.

Mordedura de serpientes: Es una de las causas frecuentes de coagulación intravascular diseminada en las áreas tropicales. El uso de heparina no ha mostrado ningún beneficio en estos pacientes, por lo tanto y como una medida general, no debe privarse al paciente del suero antiofídico polivalente o específico si es posible, como una medida de emergencia.

Diagnóstico diferencial de la coagulación intravascular

Es indispensable tener una historia clara de los antecedentes inmediatos y si es posible, anteriores del paciente. Enfrentado a una hemorragia masiva que no ha podido ser controlada, es probable que se encuentre ante un cuadro de desfibrinación adquirida inducido por una coagulación intravascular. Es claro que en ocasiones se pueden presentar hipofibrinogenemias adquiridas en las cuales no hay un problema de coagulación intravascular y consumo de factores, sino un déficit en la síntesis de estos compuestos como puede suceder en hepatopatías agudas o crónicas teniendo en cuenta que también en estas ocasiones se puede agregar una coagulación intravascular finalmente.

Laboratorio

La prueba más sencilla inicial que debe efectuarse consiste en la observación de un centímetro de sangre completa en un tubo de ensayo de vidrio limpio sin anticoagulante; la sangre es agitada suavemente cada minuto con la mano cerrada con el tubo, en ella ofrece un medio de 37°C que puede ser usado como alternativa cuando no se presenta en el servicio un baño de agua a esta temperatura. Si la sangre no forma un coágulo que moldee el tubo de ensayo y se fije firmemente a él por inversión del tubo, desde el cual no debe caer, se trata de hipofibrinogenemia adquirida. En cambio si el coágulo es firme, el tubo se inmoviliza y se observa una hora después sin más agitación. Y si hay fibrinólisis secundaria, éste se disolverá después de este tiempo o posteriormente. Si hay una trombocitopenia asociada, no habrá retracción del coágulo pero debe valorarse la cantidad de plaquetas por el extendido de sangre periférica. Si además de presentarse un coágulo completo y firme en el tubo de ensayo no se ha disuelto en una hora, es muy poco probable que clínicamente haya una coagulación intravascular diseminada (CID).

La trombocitopenia observada en el extendido de sangre periférica puede ser correlacionada con un recuento. El estudio del extendido de sangre periférica tiene la ventaja de mostrar cambios compatibles con una anemia hemolítica microangiopática por la presencia de fragmentos de glóbulos rojos (esquizocitos), además de la trombocitopenia y tamaño de las plaquetas.

Las pruebas de coagulación como son el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y el tiempo de trombina (TT) deben ser obtenidas si se sospecha CID. El TTP engloba los factores de coagulación de toda la vía intrínseca hasta el fibrinógeno; se encontrará prolongado debido a la hipofibrinogenemia siempre y cuando ésta sea menor de 100 mg%. Por otra parte el TP también estará prolongado por las razones correspondientes a los factores que cubre el sistema extrínseco. También hay otros factores de ambas vías, que se consumen y afectarán ambas pruebas en mayor o menor grado dependiendo del nivel de consumo que se haya producido. Hay que tener en cuenta que en ambas pruebas (TTP y TP) los "niveles" de fibrinógeno estarán influenciados también por el grado de fibrinólisis, puesto que los productos de degradación de la fibrina (PDF, tipo D y E) son inhibidores por bloqueo directo de los monómeros con los cuales forman complejos bloqueando su polimerización.

Además los PDF también son antitrombínicos (PDF tipo x-y). Recordemos aquí que el TT es una prueba excelente para estimar los niveles de fibrinógeno y también de productos de degradación de la fibrina. Las pruebas alteradas hasta este punto, sugieren enfáticamente aclarar la presencia o no de fibrinólisis como coadyuvante de la anormalidad o como causa primaria.

La fibrinólisis secundaria puede ser valorada por el tiempo de lisis de la euglobulina. Esta prueba es útil para la determinación de los niveles de plasmina, la sustancia fibrinolítica activa en el plasma.

La prueba de la protamina sulfato efectuada en el plasma, detecta los monómeros de fibrina circu-

Material protegido por derechos de autor

lantes anormales en cantidad que usualmente no deben ser observados en personas normales. Una prueba positiva indica un proceso de coagulación acelerado, evidenciado por la presencia de mayores cantidades de monómeros que normalmente se encuentran en el plasma en cantidades no detectables por esta prueba. Si es posible, debe hacerse la medición de la concentración de otros factores de la coagulación.

Tratamiento

Al describir algunos de los síndromes causantes de CID antes, se mencionaron las bases de tratamiento de cada uno de ellos, y se puede insistir en algunos puntos de sumo interés: es ante todo necesario que en lo posible la causa desencadenante sea tratada lo más pronto posible, puesto que en la mayoría de estos síndromes es estrictamente indispensable. Ejemplo de esto son la sepsis y su tratamiento con antibióticos apropiados, algunas de las condiciones obstétricas mencionadas sino todas, en las cuales si no hay un manejo adecuado de la causa primaria, el síndrome continuará y es usualmente de proporciones desastrosas. Por otro lado la terapia de remplazo, además de un correcto balance hidroelectrolítico, son esenciales. Otras medidas generales y específicas como tratamiento de infecciones, alimentación adecuada, etc., son indispensables.

La terapia de remplazo se refiere a la administración de componentes plasmáticos o a la administración de glóbulos rojos en caso de necesidad, así como concentrados de plaquetas. Para los componentes plasmáticos el plasma fresco congelado es útil para remplazar los factores deficientes, incluyendo el mismo fibrinógeno. En casos de severa deficiencia, por ejemplo del VIII o marcada hipofibrinogenemia, el crioprecipitado que se prepara en los bancos de sangre puede tener suficientes concentraciones de factor VIII completo y fibrinógeno para obtener niveles que protejan al paciente del cuadro hemorrágico. El seguimiento del paciente debe incluir tanto su valoración clínica, como respuesta al tratamiento, y cambios en el comportamiento de las pruebas *in vitro*.

El uso de la heparina en CID sigue siendo controvertido. Cuando el síndrome fue inicialmente descrito, se presentó una creciente cantidad de publicaciones sobre el uso de este compuesto en pacientes, con resultados que inicialmente parecían prometedores; sin embargo, en los años siguientes, estudios publicados mostraron gran aumento de la morbimortalidad de este síndrome con el uso de este compuesto.

Realmente no hay un ensayo clínico controlado en forma adecuada que muestre si la heparina es realmente beneficiosa en alguna de las formas de CID. A pesar de la lógica que justificaría el uso de la heparina, puesto que como anticoagulante, y para mencionar solamente algunos de sus efectos, como son el aumentar el papel de la antitrombina III en su efecto inhibitorio sobre el factor Xa así como también sobre la trombina, no parece ser la solución a este síndrome puesto que la hemorragia, que es uno de los grandes problemas de este síndrome, puede aumentar en forma marcada y contribuir al shock que de por sí se presenta en estos pacientes. La heparina se ha usado con la justificación de bloquear la coagulación sanguínea y permitir la recuperación de los factores de la coagulación que se consumen y a la vez, por la fisiopatología de la entidad, evitar la producción de microtrombos, que llevan a la insuficiencia orgánica a varios niveles. Algunos resultados aislados, que han sido positivos con este tipo de terapia, infortunadamente han sido más que todo asociados con neoplasias malignas como causa del síndrome, y en los cuales el curso de esos pacientes ha sido invariablemente progresivo hacia la muerte sin modificación de su problema básico.

El uso de antiplaquetarios está en investigación permanente y debe obtenerse más experiencia con el uso de la heparina para el futuro.

IV. PÉRDIDA DE FACTORES

Se ha descrito en algunas situaciones clínicas la pérdida de factores de la coagulación, pero los mecanismos no están totalmente aclarados. En algunos posiblemente se trata de la formación de complejos con tejidos anormales, y en otros quizás la pérdida a través de los mecanismos de excreción.

Se ha demostrado que en la amiloidosis se presenta en algunas ocasiones disminución de las concentraciones de factor IX y X, descartada la posibilidad de deficiencia hereditaria por estudio de los familiares del paciente con el compromiso. No se obtiene la mejoría con la vitamina K administrada o con la infusión de concentrados de factores dependientes de la vitamina K o plasma. Tampoco se ha demostrado *in vitro* la presencia de inhibidores contra el factor X.

Material protegido por derechos de autor

Recientemente se ha logrado demostrar que este factor se fija en el amiloide y experimentalmente en las fibrillas de amiloide *in vitro*, lo cual puede representar la situación *in vivo* en cuanto al desplazamiento de grandes cantidades de factor X fuera de la circulación general para ser fijado por el amiloide expuesto a la circulación sanguínea en algún tipo de complejo. Los pacientes pueden tener tendencia hemorrágica seria como complicación a sus manifestaciones clínicas de amiloidosis ya presentes.

Apoya todo lo anterior el hecho de mejorar la tendencia hemorrágica con la esplenectomía en pacientes con grandes bazos debidos a amiloidosis. Infortunadamente el problema de la enfermedad de base, la amiloidosis, no se soluciona con esta medida.

El síndrome nefrótico es otro de los problemas clínicos que puede inducir una deficiencia de factores, especialmente el factor X y también el factor IX; en general los pacientes con síndrome nefrótico pueden eliminar niveles detectables de factores vitamina K dependientes en la orina pero rara vez se produce una disminución general plasmática de todos ellos. Cuando la eliminación urinaria de proteínas es muy alta, superior a 15 g en 24 horas, la deficiencia de X se hace significativa pero sin una disminución importante en los niveles plasmáticos de los factores VII, II y X.

El mecanismo por el cual la pérdida del factor IX es superior a los otros no está totalmente aclarado. También se ha asociado una disminución del factor IX en la enfermedad de Gaucher; estos pacientes no han presentado alteración hemorrágica.

V. INHIBIDORES PATOLÓGICOS

Se han descrito anticoagulantes circulantes adquiridos que usualmente son anticuerpos contra los factores de la coagulación: VIII, IX, V, XII, XI y XIII. El inhibidor del factor VIII se ve en aproximadamente el 10% de los hemofílicos y está dirigido contra la parte coagulante del complejo VIII: factor VIII:C. Este puede surgir en forma adquirida de novo en los pacientes con hemofilia, quienes tienen una respuesta autoinmune con enfermedades asociadas como el colágeno, sífilis, artritis reumatoidea, hipersensibilidad a la penicilina.

También surgen espontáneamente en personas normales. Su evolución puede ser variable y desaparecer en los meses o años siguientes. El tratamiento de la parte hemorrágica, cuando se encuentra asociada a anticoagulantes del factor VIII en pacientes no hemofílicos, es controvertido, pero en general se deben aplicar glóbulos rojos lavados por razones obvias.

Si no es posible el uso de este tipo de medida, pueden utilizarse los concentrados del complejo protrombínico.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes, pueden desarrollar un anticoagulante que actúa contra el fosfolípido de la membrana plaquetaria (o tromboplastina parcial) que proveen el sitio de reacción para factor X y V en su interacción, causando una prolongación del TTP. Este anticoagulante lúpico puede ser un problema en el embarazo, pues puede causar abortos repetidos o muerte intrauterina.

Finalmente, dentro de la Tabla 26-3 en cuanto a alteraciones adquiridas de la coagulación, se encuentra la anticoagulación parenteral con heparina, puesto que no es rara la situación en la cual se es llamado para ver un paciente que está sangrando profusamente, quien tiene un problema adquirido como una CID, se le practicarán pruebas de laboratorio de inmediato y el paciente esté recibiendo inadvertidamente para el médico consultado, heparina como tratamiento y aun en ocasiones otro tipo de compuestos como anticoagulantes orales.

Es, pues, indispensable asegurarse que el paciente a estudiar no haya recibido una dosis de heparina recientemente. Por otra parte, existe también el riesgo de las personas que tienen fácil acceso a este tipo de compuestos que los han recibido por razones varias, inclusive por accidente (niños).

E. ALTERACIONES HEREDITARIAS DE LA COAGULACIÓN

Hemofilia y otras alteraciones

Deficiencias hereditarias de factores V, VII, XII, XI, X, fibrinógeno, factor XIII.

De todos los defectos hereditarios de la coagulación, las hemofilias ocupan el primer lugar en incidencia en la población mundial y se ha caracterizado por ser una enfermedad hereditaria transmitida por las mujeres y solamente manifiesta en los hombres y que se evidencia por tendencia hemorrágica en las mucosas tanto nasal como de vías digestivas, articulaciones, piel y hematuria.

Material protegido por derechos de autor

Inicialmente en los primeros años cuando esta enfermedad se describió, se pensaba que se trataba de una sola enfermedad, pero en los últimos decenios se han podido identificar varios tipos, la hemofilia tipo A o hemofilia clásica, por deficiencia del factor VIII, la más frecuente del grupo, y las otras dos como son la hemofilia tipo B por deficiencia de factor IX o enfermedad de Christmas, y la hemofilia tipo C o enfermedad de Rosenthal por deficiencia del factor XI. Las dos primeras se han encontrado ligadas al sexo, mientras que la última no. Posteriormente se han descrito otras deficiencias que se discutirán también en este capítulo

LECTURAS RECOMENDADAS

Bloom AL. The von Willebrand syndrome. Semin Hematol 1980;17:215.

Bouma BN and Meijers JCM. Role of blood coagulation factor XI in downregulation of fibrinolysis. Curr Opin hematol. 2000; 7: 266.

Brandt JT. Plasminogen and Tissue-Type plasminogen activator deficiency as risk factors for thromboembolic disease. Arch Pathol Lab Med 2002;126:1376.

Chandler WL, Rodgers GM, Sprouse JT and Thompson AR. Elevated hemostatic factor levels as potential risk factors for thrombosis. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126:1405.

Dahlbäck B. Blood coagulation. Lancet 2000; 555: 1627.

Kitchens CS. Approach to the bleeding patient. Hematology/Oncology Clinics of North America 1992;6:983.

Kitchens CS. The contact system. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126: 1382.

Material protegido por derechos de autor

Trombosis en el adulto

27

Lic. María Leonor ***Alvarez Peláez***

La trombosis es una **alteración donde hay una** mayor predisposición para la formación de trombina, es la principal causa de morbilidad **y mortalidad en** pacientes hospitalizados, **la que varía de 1 en** 100.000 durante **la infancia a 1 en 100 en la edad** adulta. Esto se observa debido a la alta prevalencia de genes mutados que incrementan la susceptibilidad a la formación **de trombos, los cuales se** pueden desarrollar en **arterias o en venas, y su** composición, causas desencadenantes **y métodos** de tratamiento, son diferentes. El trombo **arterial,** como su nombre lo dice, **se forma en arterias bajo** condiciones de gran **flujo, está compuesto por** agregados de plaquetas **y por fibrina. El trombo** venoso se forma en **áreas de estasis y su composición** es de células **rojas, gran cantidad de fibrina** y escaso número **de plaquetas. Existe además, el** llamado trombo mixto que es aquel que se forma en regiones de flujo mediano **y está** compuesto **por** células rojas, plaquetas y fibrina.

Virchow, desde el **siglo pasado, estableció los** tres pilares básicos **de la fisiopatología de una** enfermedad trombótica. **Ellos son: anormalidad de** los vasos, alteración del flujo sanguíneo y excesiva producción de sustancias **trombogénicas debida a** anormalidades hereditarias de los factores **de coagulación.**

La formación **del trombo, independiente de la** causa, normalmente **es controlada** por **varios** mecanismos fisiológicos: 1) *Agregación plaquetaria,* ésta es rápidamente limitada por las prostaciclinas, ADPasa y por el **óxido nítrico producido por las** células endoteliales **subyacentes. Estas sustancias** inhibidoras limitan **el tamaño del trombo** plaquetario y a su vez **la activación los factores de** coagulación por **medio de los fosfolípidos plaquetarios.** *2) Los* inhibidores naturales: *Antitrombina III (ANT III), Proteína C (PROT C), Proteína S (PROT S) y el sistema fibrinolítico*: son mecanismos que regulan la formación del coágulo de fibrina y lo destruyen una vez que éste ha cumplido su función.

El diagnóstico de trombosis es difícil y en gran parte es tarea del radiólogo y del clínico, no hay prueba ni grupo de pruebas de laboratorio que puedan identificar la presencia del trombo, sin embargo, el laboratorio de coagulación está directamente implicado en la prevención y control del tratamiento de ella.

Las trombosis se dividen en dos grandes grupos:

1. Trombosis heredada o primaria:
La trombosis heredada se presenta: 1) Cuando hay deficiencia de los inhibidores naturales, la Antitrombina III (ANT III), la proteína C (Prot. C) y la proteína S (Prot. S), las cuales explican aproximadamente el 15% de ellas. 2) Por alteraciones en el sistema fibrinolítico bien sea por disminución de activadores: Atp (activador tisular del plasminógeno), deficiencia del factor XII (F XII), o por aumento de inhibidores como el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1). 3) A partir de 1993, con el descubrimiento de la RPCA (Resistencia a la proteína C activada), la situación cambió, en el momento la RPCA parece ser la causa más común de trombosis venosa. Ella resulta de la sustitución de una adenina por guanina en el nucleótido 1691 del gen del FV (G1691A), el residuo de arginina 506 del FV es reemplazado por una glutamina (Arg506Gln) y se produce entonces un FV mutado (FV Leiden). Se presenta con una prevalencia de 2 a 10% en la población caucásica y se constituye en el factor congénito de riesgo más frecuente para

Material protegido por derechos de autor

funcional y la antigénica para una correcta clasificación de la deficiencia.

La concentración de ATIII en la sangre puede ser reducida por una variedad de condiciones patológicas como la coagulación intravascular diseminada (CID), daño hepático, cirrosis, síndrome nefrótico (como consecuencia de su excreción por la orina), se reduce en forma moderada con el uso de anticonceptivos orales así como en individuos que reciben estrógenos con cualquier propósito. Los niveles de ATIII no cambian durante el embarazo normal pero pueden disminuir significativamente en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, pre-eclampsia, eclampsia, también con agentes quimioterapéuticos (L-asparaginasa usada en el tratamiento de LLA). La dosificación de ATIII durante el período de profilaxis o anticoagulación con heparina puede llevar a errores diagnósticos de deficiencia ya que ésta disminuye el nivel de la ATIII. En trombosis aguda no siempre se presenta disminución de ésta (Tabla 27-2).

Debido al gran número de condiciones clínicas que pueden estar asociadas a la reducción de ATIII el diagnóstico definitivo de la deficiencia hereditaria es difícil, si la ATIII está en el rango normal se excluye el defecto, pero niveles disminuidos deben ser confirmados con otra dosificación en un período de tiempo prudencial. Por la naturaleza hereditaria la deficiencia debe ser confirmada incluyendo en el estudio otros miembros de la familia. En recién nacidos sanos la concentración de ATIII es aproximadamente la mitad del valor del adulto y aumenta gradualmente hasta llegar al valor normal a los seis meses de edad. La deficiencia de ATIII en pacientes menores de 15 años usualmente no produce fenómenos trombóticos debido quizá a los altos niveles de α 2 macroglobulina (2-3 veces los valores encontrados en el adulto).

1. Coagulopatía de consumo:
   CID (sepsis, shock)
   Cirugías
   Preeclampsia
2. Daño hepático
   Falla hepática – cirrosis
   Recién nacidos – prematuros
3. Falla renal
   Síndrome nefrótico, síndrome hemolítico urémico
4. Neoplasias
   Leucemia promielocítica aguda
5. Drogas
   Estrógenos, heparina, l-asparaginasa
6. Otras: Vasculitis, infección, hemodiálisis, plasmaféresis

Tabla 27-2. Deficiencias adquiridas de ATIII.

2. **Deficiencia de Proteína C:** la Prot C es una glicoproteína dependiente de Vit. K, sintetizada en el hígado, en el sistema reproductor masculino en el sistema excretorio del epidídimo y en la próstata. Tiene una vida media de 7 a 9 horas, es inhibida en el plasma por las serpinas como el PCI (el inhibidor de la Prot C), la α2 antitripsina y la α2 macroglobulina. La concentración en la sangre es de 5 µg/ml, es igual en hombres que en mujeres pero con la edad se presenta un aumento significativo. La Prot C está formada por dos cadenas, una pesada (41Kda) unida por un enlace sulfidrilo a una cadena liviana (21 Kda). Durante la coagulación la Prot C es activada por la trombina, esta reacción es normalmente lenta y se acelera por la unión de la trombina a la trombomodulina presente en la membrana de las células endoteliales. La Prot C activada inactiva los factores Va y VIIIa por rompimiento proteolítico selectivo, para esto forma un complejo con la proteína S libre, y descompone los factores en fragmentos inactivos. Esta reacción tiene lugar en una superficie fosfolipídica en presencia de iones de calcio y es de gran importancia en la regulación de la coagulación de la sangre "in vivo". La actividad anticoagulante de la Prot C activada es estimulada por dos cofactores sinergísticos: la Prot S y el FV. El 40% de la Prot S plasmática actúa como cofactor, el FV actúa en la inhibición de los factores VIIIa y Va. Ella tiene además acción profibrinolítica por inactivación del Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI -1). La prot C puede ser activada por veneno de víboras (Agkistrodon contortrix – contortrix) en ausencia de trombomodulina.

El gen de la Prot C está localizado en el cromosoma 2, posiciones q14 – q21, tiene 11 kilobases, está compuesto por 9 exones y 8 intrones y presenta una marcada homología con los genes de los factores dependientes de Vit K, especialmente el F IX. La Prot C se mide en el plasma por ensayos cuantitativos o inmunológicos (Pruebas de Elisa), por técnicas funcionales con substratos sintéticos y por la prolongación de los tiempos de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada) con la inactivación de los factores

Material protegido por derechos de autor

Va y VIIIa. Esta técnica evalúa la función anticoagulante de la molécula y por lo tanto es mucho más sensible pero es afectada en muestras contaminadas con heparina.

La deficiencia de Prot C puede ser de 2 tipos: *el tipo I* presenta disminución de las fracciones antigénica y funcional, la deficiencia *tipo II* tiene niveles antigénicos normales pero baja actividad funcional (Tabla 27-3).

Las manifestaciones clínicas que pueden desarrollar los pacientes con deficiencia hereditaria de Prot C son: trombosis venosa cerebral o mesentérica, trombosis de la vena esplénica, porta, hepática, renal y además presentar púrpura fulminans en el recién nacido, especialmente en deficiencia homocigótica y representa una situación extremadamente difícil y peligrosa; la necrosis de piel por warfarina asociada a la iniciación del tratamiento con este fármaco es muy reconocida en la deficiencia de esta proteína. La Prot C está disminuida en pacientes con trombosis aguda, síndrome respiratorio del adulto, enfermedad hepática, CID, deficiencia de Vit K y con el uso de warfarina. Se presenta muy disminuida en el recién nacido y en los neonatos, hallazgo que si no es bien reconocido puede llevar a errores diagnósticos de deficiencia. Los niveles aumentan lentamente llegando al valor normal solamente en la adolescencia.

3. Deficiencia de Proteína S: la proteína S es una glicoproteína que depende de Vit K, es sintetizada en el hepatocito, en las células endoteliales, en los megacariocitos, en el testículo (células de Leydig) y osteoblastos. El gen de la prot S está en el cromosoma 3, su estructura ha sido determinada y está compuesta por 15 exones y 14 intrones. Tiene como función servir de cofactor a la Prot C activada en la inactivación de los factores Va y VIIIa. La concentración en adultos normales es de 25 µg/ml, este valor se incrementa con la edad y es significativamente más variable en mujeres que en hombres, estos datos perturban la determinación de la prevalencia de deficiencia de Prot S en la población normal.

Tipo	Antigénica	Funcional
I	Disminuida	Disminuida
II	Normal	Disminuida

Tabla 27-3. *Clasificación de la deficiencia de Prot C.*

La Prot S está en dos formas diferentes en el plasma, 40% es la fracción libre y es la que actúa como cofactor de la Prot C activada, el 60% restante se une al C4B del complemento. La existencia de estas dos formas en el plasma puede complicar la interpretación de las pruebas de laboratorio, es importante saber que la fracción libre es la que está directamente implicada en el mecanismo hemostático, además es difícil hacer un diagnóstico de deficiencia con la realización de una sola prueba. Las muestras se deben repetir en un período de tiempo prudencial y los estudios familiares son requeridos para un diagnóstico preciso. La deficiencia de Prot S se hereda en forma autosómica dominante, la presentación clínica trombótica de esta deficiencia es similar a la de la ATIII y la Prot C.

Existen tres tipos de deficiencia de Prot S:

Tipo I o Clásica: la Prot S total está disminuida aproximadamente al 50% del valor normal, la fracción libre y la funcional también se encuentran disminuidas. Tipo II, la Prot S total es normal, la libre y la actividad funcional están muy reducidas. Tipo III, la Prot S total y la libre están normales pero la actividad funcional está disminuida.

Las deficiencias adquiridas ocurren en el embarazo, con el uso de anticoagulantes orales, en CID, en enfermedad troboembólica venosa. La Prot S total y libre están significativamente reducidas en el VIH, en daño hepático y en asociación con quimioterapia (L asparginasa). En niños recién nacidos sanos el valor de la Prot S es 15-30% del valor normal del adulto.

4. Deficiencia de FXII (Factor de Hageman): esta alteración puede ser reconocida por marcada prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) sin indicio de hemorragia, el factor XII, los kininógenos de alto peso molecular y las prekalicreínas tienen un papel importante en la activación del sistema fibrinolítico, su deficiencia puede contribuir a una mayor tendencia trombótica.

5. Resistencia a la proteína C activada (RPCa): en 1993 Dahlback identificó un nuevo mecanismo de trombofilia familiar en individuos que presentaban historia familiar de trombosis venosa y cuyos plasmas presentaban poca respuesta a la acción de la Prot C activada en pruebas basadas en el tiempo

Material protegido por derechos de autor

de tromboplastina parcial activada (TTPA). A esta alteración se le llamó Resistencia a la Proteína C activada (RPCa), y ha sido identificada en 20 a 50% de los pacientes con trombosis venosa inexplicada y es 5 a 10 veces más común que las deficiencias de Prot C, Prot S y ANT III. En 1994 el grupo de Bertina demostró que el fenotipo de la RPCa está asociado a la homo o heterozigocidad de la mutación en el punto del exón 10 del gen del FV, en el que la sustitución de un nucleótido de guanina por uno de adenina en la posición 1691 produce la síntesis de una molécula mutada del FV (FV Q506). Esta mutación llamada FV Leiden produce un FV con actividad coagulante normal pero resistente a la acción de la ProC activada.

El alelo del FV: Q506 está presente en individuos con ancestro europeo, la más alta prevalencia (15%) ha sido reportada en el sur de Suecia en un área caracterizada también por una alta incidencia de trombosis, así como también en Alemania y Grecia, la prevalencia es baja en Inglaterra, Estados Unidos y Rusia y muy baja en América, Italia y España, no se ha encontrado la mutación en Japón ni en China.

La mutación del gen del FV, es identificada por técnicas de biología molecular empleando reacción en cadena de polimerasa (PCR) y corresponde al genotipo de la RPCa, en tanto que la anormalidad en las pruebas funcionales "in vitro" corresponde al fenotipo de la RPCa.

El fenotipo de la RPCa "in vitro" se evalúa por el alargamiento del TTPa en presencia de cantidades conocidas de Prot C activada y constituye la prueba funcional. En condiciones normales la relación del TTPa en presencia de la Prot C activada sobre el TTPa sin Prot C activada es mayor de 2, es decir, que la Prot C activada prolonga el TTPa, valores menores de 2 se consideran sugestivos de la presencia de la mutación. Una modificación de la prueba funcional involucra la dilución del plasma problema en un plasma comercial deficiente en FV, además un plasma estándar y un factor de corrección. El valor obtenido varía de acuerdo a estas constantes, presentando mayor sensibilidad y especificidad ya que no detecta resistencias adquiridas como suele ocurrir en: anticoagulante lúpico, anovulatorios, hepatopatías, deficiencia de factores, anticoagulantes orales y embarazo, que pueden producir el fenotipo de la RPCa positivo.

El genotipo se determina por la mutación G 1691 en el exón 10. Se detecta mediante la pérdida de un sitio de restricción para la enzima Mn/1. Inicialmente debe amplificarse el fragmento DNA que contiene la región de interés, usando la reacción en cadena de la polimerasa con iniciadores (primers), luego el DNA amplificado se digiere con la enzima Mn/1, resultando tres fragmentos si el paciente posee el alelo salvaje 1691G, pero sólo 2 si tiene el mutado por la pérdida de un sitio de restricción. Los fragmentos deben ser separados por electroforesis en gel de agarosa y visualizados con bromuro de etidio para poderlos analizar.

La mutación en G20210: La protrombina es precursora de la trombina, una enzima clave en la hemostasia. En 1996 los investigadores de Leiden encontraron que la sustitución de una Guanina por Adenina en el nucleótido 3´ de la región no traducida del gen de la protrombina, estaba asociado con niveles aumentados de la protrombina plasmática y además con alto riesgo de trombosis venosa. La mutación fue descubierta por secuencia directa del gen de la protrombina en individuos cuidadosamente seleccionados con trombosis venosa y un grupo control, y se encontró localizada en la última posición de la región no traducida o cerca del sitio de rompimiento de poliadenilación del RNA (m) de la protrombina. En dicha investigación se demostró que en los pacientes con trombosis venosa el 18% tuvieron la mutación, en el grupo control se presentó solamente el 1%. La presencia de ella incrementa 2-3 veces el riesgo de trombosis, es igual en ambos sexos y en todos los grupos de edad.

Hiperhomocisteinemia: puede ser causada por desórdenes genéticos que afectan la transsulfuración o remetilación en el metabolismo de la homocisteína, o por deficiencia de ácido fólico, Vit. B12, Vit. B6, falla renal, hipertiroidismo, tabaquismo o con la edad. La causa más común de la hiperhomocisteinemia y la homocisteinuria clásica es la disminución homocigótica de cistationina b sintetaza (CbS) que se transmite en forma autosómica recesiva. La forma heterocigótica presenta una concentración basal normal y aún es incierta su asociación con eventos vasculares. Otras causas de hiperhomocisteinemia severa son: deficiencia homocigótica de Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), deficiencia de Metionina sintetasa o una alteración en la función de ella debido a desórdenes genéticos en el metabolismo de la Vit B12. Los niveles sanguíneos de folatos, Vit B12 y Vit B6 son inversos a los niveles de homocisteína total. Las deficiencias nutricionales

Material protegido por derechos de autor

Entre los defectos no hematológicos congénitos tenemos:

- Hiperhomocisteinemia
- Hiperlipoproteinemia A
- Hipercolesterolemia familiar.

Se han descrito combinaciones de cualquiera de los factores anteriormente mencionados en la génesis de los procesos de hipercoagulabilidad, lo cual genera una consideración muy importante en el momento de establecer la etiología.

Defectos adquiridos asociados a hipercoagulabilidad:
Dentro de las patologías adquiridas responsables de fenómenos de hipercoagulabilidad tenemos:

- Trombocitopenia y trombosis asociada a heparina (HATT: Heparin Associated Trombocytopenia and Thrombosis)
- Síndrome antifosfolipido
- Catéteres venosos
- Síndromes mieloproliferativos
- Cáncer
- Drogas
- Enfermedad veno-oclusiva hepática post-trasplante de médula ósea
- Catéteres arteriales relacionados con trombosis arteriales
- Cateterismo cardíaco
- Enfermedad de Kawasaki
- Arteritis coronaria por Enfermedad de Takayasu
- Shunts de Blalock-Taussing para mejorar circulación en estenosis pulmonar.
- Operación de Fontan en pacientes con corazón univentricular
- Prótesis valvulares
- Púrpura trombocitopénica trombótica

Manifestaciones clínicas de hipercoagulabilidad
Los más frecuentes son

- Trombosis venosa profunda o el tromboembolismo pulmonar
- Trombosis espontáneas y recurrentes
- Trombosis en sitios inusuales y a edad temprana
- Tromboflebitis superficial migratoria
- Parálisis o paresias
- Insuficiencias cardíacas u otra patología como disritmias
- Pérdida de visión
- Ulceras de estasis
- Síndrome de necrosis cutánea por coumarínicos
- Resistencia al tratamiento con anticoagulantes.

Las manifestaciones clínicas de la TVP (trombosis venosa profunda) son dolor, alteraciones en la coloración e inflamación de la extremidad comprometida. Menos frecuentemente se puede encontrar fiebre, dolor inguinal o abdominal. También se describen trombosis asintomáticas.

En los casos de trombosis venosa de la región superior se puede encontrar circulación colateral en los casos de larga evolución, cefalea e inflamación facial.

El **tromboembolismo pulmonar** se presenta con disnea y taquipnea como síntoma principal en niños. La mortalidad en los niños es menor que la de adultos por mejor adaptación.

Trombosis de vena renal se presenta con hematuria, lumbalgia, proteinuria, edemas y riñón aumentado de tamaño.

Se puede acompañar de trombosis de cava inferior. Se puede presentar por S. Nefrótico, quemaduras, deshidratación y fiebre, factores congénitos y LES.

Los pacientes con **S. Nefrótico** presentan cuadros trombóticos directamente proporcionales a la edad y a la duración de la enfermedad. Los sitios más frecuentes son la vena renal y TP.

Los fenómenos involucrados en el síndrome nefrótico tienen que ver con la pérdida de proteínas de anticoagulación y de fibrinólisis o por aumento de algunos factores de coagulación como el Factor VIII o el Factor de von Willebrand y aumento de la agregación plaquetaria entre otros.

Infartos cerebrales e isquemia: cefaleas, convulsiones, ACV, trastornos de conciencia, migraña, encefalitis

Venosos o arteriales: 1.2 por 100.000

Causas: enfermedad cardíaca, infección, trauma, inflamación, Moya-Moya, disección, trastornos metabólicos, complicaciones perinatales,

Púrpura Fulminans Neonatal relacionada con deficiencias de proteína C y S. Se puede manifestar con trombosis extensas de tipo venoso, trombosis del SNC, ceguera, CID o trombosis cutáneas aisladas.

En todo paciente con Enfermedad de Legg-Perthes se debe realizar un estudio completo de hipercoagulabilidad.

Material protegido por derechos de autor

Complicaciones

Pueden ser inmediatas o tardías:

De las inmediatas se tienen muerte por **extensión** trombótica al corazón y al pulmón, se presenta hasta en el 2-3 % de los niños, tromboembolismo pulmonar no letal, **síndrome de vena cava superior.**

Complicaciones a largo plazo: TVP recurrente, el cual es mucho más frecuente en niños **que en** adultos (19% vs 4%-7%). **Esta** recurrencia **puede** ser local o aparecer como **TP,** debido a fallas **en** anticoagulación **o a** persistencia de **factores asociados.**

El síndrome postflebítico se presenta **por incompetencia** de las válvulas de las perforantes con flujo aumentado de la circulación profunda **a la** superficial y presencia de edema y alteración de **la** viabilidad del tejido subcutáneo **con presencia de** induración, pigmentación, dolor de la **piel y** ulceración. Este síndrome se presenta en el 20% de los adultos y en el 20 al 25% en los niños. **Este** cuadro se puede presentar en forma temprana o en forma tardía hasta 5 a **10 años** después.

Métodos diagnósticos de las trombosis

- Tromboembolismo **pulmonar:** *scan* **de** ventilación perfusión
- Arteriografía
- Ecografía Doppler
- Tac cerebral
- RM
- Arteriografía cerebral.

Estudio hipercoagulabilidad

Todos: TP-TPT-TT- Dímero D

Primera fase (frecuentes)

- Resistencia a la proteína **C activada**
- Agregación para **SPP (Síndrome de Plaqueta** Pegajosa)
- Estudio Antifosfolípido:
  Tiempo Diluido de **Veneno Russell**
  Anticardiolipina
  VDRL
  Anticuerpos antifosfolípidos
- Proteína C
- Proteína S
- Antitrombina III

Segunda fase (menos frecuentes)

- Cofactor II de la heparina
- Plasminógeno
- Activador Tisular del plasminógeno
- Inhibidor del activador del plasminógeno
- Factor XII
- Estudio de Disfibrinogenemia

Tercera fase (raros)

- Niveles de homocisteína en el plasma
- Inhibidor de la vía del Factor Tisular
- Estudio de Protrombina G20210A
- Lipoproteína A

Las pruebas se consideran positivas:

1. Si los valores exceden el 20% del normal
2. Es anormal en más de una ocasión (preferiblemente 3)
3. Se confirma por pruebas complementarias
4. Es consistente con estudios familiares.

Precauciones:

1. Pacientes anticoagulados
2. Pacientes con otras enfermedades concomitantes, en especial hepatopatías.

En estos casos se recomienda repetir las pruebas después de suspender anticoagulación o una vez superada la enfermedad de base.

- Estudios a familiares
- No anticonceptivos
- Duración de anticoagulación
- Cuidados con warfarina.

Manejo

1- Heparina IV con prolongación del TTP dos y media veces o *correspondiente* a niveles de anti-factor X de 0.3 a 0.7 Unidades / mL, o niveles de heparina de 0.2 a 0.4 unidades por mL por sulfato de protamina.
Efectos: sangrado, osteoporosis, trombocitopenia.
Heparina por 10 días y cumarínicos simultáneos iniciando al 4to o 5to día de inciada la heparina durante 4 a 5 días. En algunos casos se inician simultáneamente y se suspende la heparina después de 6 días. Iniciar cumarínicos 0.2 mg/kg durante 7días. Se debe tener precaucion con

Material protegido por derechos de autor

adolescentes, se recomienda iniciar con 0.09 mg/kg/día.
La heparina no fraccionada (regular o estándar) está indicada en el tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa que compromete miembros inferiores y pulmones, en trombosis arteriales después del uso de trombólisis o embolectomía.
Se utiliza dosis de carga de 75 a 100 U/kg y luego dosis de mantenimiento que varían entre 28 U/kg/hora en recién nacidos, 20 U/kg/hora en menores de un año y 18 U/kg/hora para niños mayores.
La duracion de la terapia es de mínimo 5 días y hasta 10 días en TVP extensa.
La anticoagulación oral puede iniciarse concomitantemente excepto en TVP o TEP extensos donde deben iniciarse más tarde.
Se monitoriza con TTP el cual debe llevarse entre 60 y 85 segundos: si el TTP es menor de 60 segundos, se aumenta 10% de la dosis de heparina, si está entre 86 y 95 segundos debe disminuirse 10% la dosis de heparina y si está entre 96 y 120 segundos debe disminuirse un 20% la dosis de heparina.
Debe hacerse TTP control a las 4 horas de cada cambio de dosis.
Heparina de Bajo Peso Molecular para problemas de antifosfolípidos. No responden bien a cumarínicos.

2. Heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de 0,5 a 1,5 mg/kg cada 12 horas SC. Puede manejarse con catéter subcutáneo.
3. La utilización de trombolíticos es individualizada. Estreptokinasa (SK) 2.000 unidades iniciales seguidas de 2.000 unidades /kg / h por 6-12 h. Urokinasa (UK) 4.400 U iniciales y luego lo mismo /kg/h por 6-12 hs. Activador tisular del plasminógeno tPA 0.1-0.6 mg/kg/h por 6 horas. En todos monitorizar fibrinógeno, TCT, TP y TTP
4. Anticoagulación oral : está indicada en las complicaciones tromboembólicas venosas, en pacientes con prótesis valvulares cardíacas y en pacientes con fibrilación auricular. Se puede utilizar también en pacientes con algunas formas de síncope, cirugía de Fontan, Enfermedad de Kawasaki y catéteres venosos centrales.
En niños se inicia con dosis de 0,2 mg/kg/día y posteriores ajustes para mantener INR entre 2,5 y 3,5.
Generalmente se inicia concomitante con la heparina regular por 5 días al cabo de los cuales se suspende esta última.
No hay concenso respecto a la anticoagulación oral indefinida en los niños.
5. ASA 1-5 mg/kg, su efecto es dosis dependiente y acumulativo. Se utiliza en pacientes con problemas plaquetarios.
6. Dipiridamol 2-5 mg/kg/día. No requiere monitoreo.

LECTURAS RECOMENDADAS

Andrew M, Monagle P, Broker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. 1 ed, 2000.

Andrew M, Montgomery R. Acquired Disordesr of Hemostasis in Nathan's and Oski's hematology of the infancy and Childhood, Nathan D, Orkin S. 5th edition W.B.Saunders. 1998:1677-1718.

Baker W. Bick R. Treatment of Hereditary and Acquired Thrombophilic Disorders. Semin. In Thromb and Hemost. 25(4) 1999 p- 387-406

Dix D, Andrews M, cols. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. J of Ped 2000; 136 (4): 439-45

Manco-Johnson MJ, cols. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children. J of Ped, april 2000, 136 (4): 446-53.

Material protegido por derechos de autor

Púrpura trombocitopénica inmune en niños

29

Dra. Adriana Linares **Ballesteros**
Dr. Silveiro Castaño **Boada**
Dr. Eduardo H. **Beltrán Dussán**

Fisiopatologia

La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) es una enfermedad benigna adquirida y autolimitada, en la mayoría de los casos, en la que aparentemente no hay una causa a la que pueda atribuirse la trombocitopenia; ésta se produce como resultado de la destrucción aumentada de las plaquetas a nivel del sistema mononuclear fagocítico, especialmente en el bazo y el hígado, los macrófagos identifican a través de sus receptores para la fracción cristalizable de las inmunoglobulinas (Ig) a las plaquetas que tienen anticuerpos unidos a su membrana lo que produce como resultado su fagocitosis y destrucción.

La idea de que los anticuerpos antiplaquetarios juegan un papel claro en la fisiopatología de la PTI se deriva de las múltiples observaciones de trombocitopenia inducida en individuos sanos posterior a la infusión de plasma de pacientes con púrpura.

Los anticuerpos antiplaqueta detectados corresponden en su gran mayoría a Ig G dirigidas contra fracciones específicas de los complejos glicoproteicos de la membrana plaquetaria GP IIb-IIIa, GP Ib-IX, GP Ia-II, GP V y GP IV, sin embargo otras proteínas plaquetarias pueden contener autoantígenos y ser igualmente autorreactivas. Lo usual es que existan anticuerpos simultáneos contra múltiples determinantes antigénicos y se han detectado tanto clonas de linfocitos B como T autorreactivos.

No se sabe con exactitud por qué los pacientes con PTI desarrollan anticuerpos antiplaquetarios de manera "espontánea" o después de una infección viral o la exposición a algún medicamento, tóxico o vacuna; se han propuesto factores genéticos basados en los hallazgos de PTI en gemelos monocigóticos o grupos familiares y se han encontrado pacientes principalmente adultos con PTI crónica que tienen aumento en la expresión de algunos antígenos del sistema HLA como el HLA B8, B12, DRw2, DR4, DRB1*0410, DRB1*1501. De éstos el DR4 se ha asociado con pobre respuesta a los corticoides, el DRB1*0410 a buena respuesta a ellos y el DRB1*1501 a malos resultados con esplenectomía. Estas asociaciones sin embargo no han sido consistentes en todos los estudios.

La severidad del cuadro clínico depende del balance entre la destrucción inmune de las plaquetas y la producción compensatoria de las mismas en la médula ósea por los megakariocitos, en los cuadros clásicos la médula ósea muestra un aumento de megakariocitos inmaduros así como plaquetas grandes reticuladas en la sangre periférica que se identifican en los hemogramas electrónicos por tener volúmenes plaquetarios promedio elevados de más de 10 fL.

Los niveles séricos de trombopoyetina están usualmente normales o ligeramente aumentados lo que hace pensar que la masa de megakariocitos se mantiene en rangos normales, sin embargo hay pacientes que tienen una producción de plaquetas disminuida ya sea por destrucción inmune intramedular o por inhibición de la megakariocitopoyesis.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas más comunes son sangrado petequial en la piel y mucosas en un niño por lo demás completamente asintomático, otros tipos de sangrado como hematuria o sangrado digestivo son poco frecuentes en el cuadro clínico inicial. A veces hay antecedentes de infecciones virales o de inmunizaciones dos a tres semanas previas al sangrado. Debe averriguarse por inges-

Material protegido por derechos de autor

tión de medicamentos tales como aspirina, antinflamatorios esteroideos o antibióticos. Pacientes con historia de sangrados previos deben ser evaluados para descartar enfermedades congénitas relacionadas con trombocitopenia. No hay nada en el cuadro clínico inicial que permita suponer que la enfermedad va a ser de rápida resolución o crónica, sin embrago si se presenta en mayores de 10 años puede estar en relación con la aparición posterior de enfermedades autoinmunes. El examen clínico de los niños es normal excepto por las petequias en la piel y mucosas. Otros hallazgos clínicos, especialmente visceromegalias, adenomegalias deben orientar hacia un origen secundario de la trombocitopenia como infecciones (por Virus de Inmunodeficiencia Humana) malignidades (leucemias, linfomas), enfermedades congénitas (anomalía de Ebstein, Wiskott Aldrich).

Diagnóstico

El diagnóstico en niños es clínico, sin embrago se plantea siempre la necesidad de realizar procedimientos diagnósticos que confirmen que se trata de una trombocitopenia inmune. En niños menores de 2 años deben considerarse como posibilidades etiológicas de trombocitopenia situaciones tales como infecciones virales y entre ellas resaltar infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana y Citomegalovirus y otras infecciones como Toxoplasmosis. En niños mayores siempre debe contemplarse la posibilidad de infección viral como agente etiológico de la trombocitopenia y en edad escolar es más frecuente que sea de origen inmune primario. En pacientes adolescentes deben descartarse enfermedades de base como malignidades (Leucemias agudas, linfomas No Hodgkin y Hodgkin), enfermedades sistémicas autoinmunes, (especialmente en mujeres adolescentes). La pregunta de si debe o no hacerse biopsia de médula ósea ha sido contestada en los dos sentidos, sin embargo consideramos que es mejor realizarlo en pacientes que vayan a recibir esteroides, que tengan sospecha de malignidad, que sean mayores de 10 años cuando se considere la posibilidad de una hipoplasia medular (si tiene asociada macrocitosis u otra citopenia por leve que sea ésta) o de infiltración medular (pacientes con esplenomegalia).

Adicionalmente debe hacerse estudio de virus si es menor de 2 años (CMV, EBV, VIH, Hepatitis C). Estudios de anticuerpos antiplaquetarios son de poca utilidad práctica y en realidad no van a definir una conducta terapéutica en los casos de trombocitopenia inmune aguda.

Diagnóstico diferencial: deben excluirse otras causas de trombocitopenia, especialmente inducida por medicamentos.

Tratamiento

En los niños deben hacerse algunas consideraciones para definir el tratamiento: el 85% de los niños se mejoran sin ningún tratamiento en un plazo inferior a 6 meses, sólo menos del 1% tiene complicaciones severas como hemorragia intracraneana y ésta se presenta en niños con recuentos de plaquetas menores de 20.000 por mm^3. La actividad física del niño puede inducir muchas veces al médico tratante a iniciar tratamiento, sobre todo si es posible que el niño tenga un trauma por la actividad física que desempeña. Muchas veces la decisión de iniciar tratamiento está dada por el deseo de tener un menor tiempo de trombocitopenia.

En los casos de Púrpura Trombocitopénica Inmune aguda la conducta terapéutica está definida básicamente por el cuadro clínico, y los recuentos de plaquetas contribuyen a tomar decisiones terapéuticas. La Asociación Americana de Hematología (ASH) formula unos lineamientos terapéuticos para el tratamiento de la PTI que se derivan del cuadro clínico y los recuentos plaquetarios: todo paciente con menos de 20.000 plaquetas debe ser hospitalizado y recibir tratamiento. Estos pacientes suelen tener mayor riesgo de hemorragia intracraneana. Las opciones incluyen esteroides en diversos esquemas como son: dosis altas de metilprednisolona (bolos de metilprednisolona) a dosis de 20 a 30 mg/kg/día endovenosos por 3 días, con dosis máxima de 1 g, prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día por 6 a 8 semanas y luego disminuir hasta suspender o inmunoglobulina estándar intravenosa a dosis de 0.8 a 2g/kg total fraccionada en 2 a 5 días. Para pacientes con recuentos entre 20.000 y 50.000 la necesidad de iniciar tratamiento está definida por el cuadro clínico (si hay sangrado) con las mismas opciones terapéuticas.

Los pacientes con púrpura húmeda (aquellos con manifestaciones hemorrágicas generalmente mucosas) y recuentos menores de 50.000, requieren tratamiento. Lo usual es iniciar corticoides o inmunoglobulina estándar intravenosa, se ha visto que esta última aumenta más rápidamente los recuentos de plaquetas. También hay otras opciones diferentes a los esteroides como la inmuno-

Material protegido por derechos de autor

aspirina. Se deben usar con precaución agentes no esteroideos y antiinflamatorios. Recomendamos el acetaminofén con o sin codeína para controlar el dolor. Cuando se usen múltiples medicamentos, infórmese del peligro potencial de sus interacciones.

3. El concepto de atención integral en un Centro de Tratamiento de Hemofilia es un enfoque de última generación para el tratamiento de la hemofilia. En este marco, un equipo multidisciplinario evalúa al paciente. Este equipo generalmente comprende un hematólogo, ortopedista, enfermera, coordinador, nutricionista, especialista en enfermedades infecciosas, trabajador(a) social, fisioterapeuta, odontólogo, terapeuta ocupacional, especialista en rehabilitación vocacional, psicólogo y un asesor en genética.

Tratamiento de la Hemofilia A (Deficiencia del Factor VIII)

1. Concentrados de Factor VIII: el factor VIII liofilizado y preparado comercialmente se distribuye bajo una gran variedad de marcas. Se pueden clasificar en tres categorías: (1) productos recombinantes, no disponibles en Colombia en el momento actual. (2) Productos purificados con anticuerpos monoclonales, Hemofil M® y (3) productos de factor VIII intermedios y de alta pureza, que incluyen Koate HP® (que se puede usar en el tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand) e Immuneght®. Todos estos productos están inactivados viralmente.

a. Los frascos se encuentran disponibles en dosificaciones que varían entre aproximadamente 250 y 1000 unidades cada uno.
b. Cada unidad de factor VIII por kilogramo de peso corporal infundida intravenosamente elevará el nivel plasmático del factor VIII en aproximadamente un 2%. La vida media del factor es alrededor de 8 a 12 horas.
c. Para calcular la dosis, multiplique el peso en kilogramos del paciente por el nivel de factor deseado multiplicado por 0.5. Esto indicará la cantidad de unidades requeridas de factor.
   Ejemplo: 45Kg x 40 (% del nivel deseado) x 0.5 = 900 unidades de factor VIII.
d. El factor VIII debe ser infundido presionando lentamente el flujo IV a una tasa que no exceda 3 ml por minuto en adultos y 100 unidades por minuto en niños.
e. Siempre administre el contenido total de cada frasco de factor VIII aún si se excede la dosis calculada. El factor es costoso y no debe desperdiciarse.

2. Crioprecipitado: no se debe usar crioprecipitado a no ser que haya sido preparado de donantes analizados repetidamente y seronegativos. No son recomendables las preparaciones estándar de crioprecipitado porque no reciben inactivación viral. El contenido promedio de factor VIII por bolsa es entre 60 y 100 unidades.

3. DDAVP: la DDAVP (1-D-Amino-8-D-Arginina Vasopresina) es un vasoconstrictor análogo sintético de la desmopresina, útil en el tratamiento de las personas con hemofilia leve, que tienen un nivel de factor VIII del 5% o mayor y que han demostrado a través de análisis previos ser sensibles a su infusión. Existen presentaciones intravenosa y subcutánea para dosificar a razón de 0.3 µg/kg y presentaciones intranasales para dosificar 300 µg dosis única cada 24 horas.

La DDAVP libera factor VIII almacenado al sistema circulatorio y aumenta su nivel de 3 a 5 veces (rango de 1.5 -20 veces), lo cual generalmente es suficiente para proporcionar una hemostasis para problemas menores. La ventaja de este producto es que reduce o evita la exposición a los hemoderivados. Antes de su uso terapéutico, la DDAVP debe ser evaluada de la siguiente manera: medir el nivel pre- infusión del factor; infundir lentamente la DDAVP (0.3 microgramos por kilogramo de peso corporal diluidos en 30 a 50 cc de salina normal), en un período de 15 a 30 minutos; medir el nivel del factor postinfusión después de 30 a 60 minutos si la presentación es intravenosa o subcutánea y después de 90-120 minutos si la administración es nasal.

Ahora se encuentra disponible una preparación intranasal de DDAVP quince veces más concentrada que la DDAVP estándar usada para el tratamiento de la diabetes insípida y enuresis. Se puede usar efectivamente en la mayoría de los pacientes, una aplicación (150 µg/kg) en una de las fosas nasales para niños mayores de 5 años y una aplicación en cada fosa nasal para adultos. Tanto con la DDAVP IV, como con la preparación intranasal, su uso debe ser limitado, si es posible a una dosis diaria, para prevenir el agotamiento de los sitios de almacenamiento del factor VIII. Es importante la restricción de fluidos, y el sodio sérico debe ser controlado durante los períodos de uso repetitivos de DDAVP.

Material protegido por derechos de autor

9. Hemorragias orales

a. En pacientes con deficiencia de factor VIII, las hemorragias pueden ser controladas con el uso de ácido tranexámico solamente, o con el uso de factor y ácido tranexámico, si la hemorragia se prolonga, es significativa, o difícil de controlar. Se puede preparar un enjuague bucal usando ácido tranexámico (dos a tres ampollas de 0.5 g en 100 ml de solución salina).
b. Instruya al paciente para que evite tragar sangre.
c. Evalúe y administre tratamiento para anemia si está indicado.
d. Puede ser efectiva la aplicación de agentes tópicos. El hielo en forma de helados puede también ser efectivo. Se recomienda una dieta blanda.
e. Consulte un hematólogo, dentista u otorrinolaringólogo.

10. Epistaxis

a. Ordinariamente no se requiere una terapia sustitutiva de factor porque la formación de un tapón plaquetario es generalmente adecuada.
b. Haga que el paciente incline la cabeza hacia delante para evitar que se trague la sangre y procure que sople suavemente los coágulos débiles. Aplique una presión firme en la parte carnosa de la nariz durante al menos 20 minutos.
c. Podría ser útil el uso de ácido tranexámico o en casos rebeldes el uso de factor liofilizado.

11. Hemorragias en los tejidos blandos

a. La mayoría de las hemorragias superficiales en tejidos blandos no requieren terapia sustitutiva de factor. Pueden ser útiles la aplicación de presión firme y hielo.
b. Evalúe la severidad y posible afectación muscular o neurovascular. Descarte la posibilidad de trauma en espacios que contienen órganos vitales, tales como la cabeza o el abdomen. Las hemorragias en compartimentos abiertos tales como en el espacio retroperitoneal, escroto, nalgas, o muslos pueden dar por resultado una pérdida extensiva de sangre. Si se tienen sospechas, administre factor inmediatamente.
c. Comúnmente, un niño activo con hemofilia presenta numerosos moretones. Algunas veces se ha acusado equivocadamente a los padres de maltrato al niño.

12. Laceraciones y abrasiones

a. Las laceraciones superficiales pueden ser tratadas limpiando la herida y después aplicando presión y bandas adhesivas.
b. Las abrasiones requieren limpieza y presión.
c. Las laceraciones profundas requieren elevación del nivel del factor al 50% para la hemofilia A y al 40% para la hemofilia B, después, sutura. Para quitar los puntos podría requerirse otra infusión de factor.

OTROS TEMAS SOBRE EL MANEJO

Odontológicos

1. Los exámenes rutinarios y la limpieza pueden realizarse generalmente sin tener que elevar el nivel del factor. Se deberá administrar una cobertura adecuada (p.ej., concentrados de factor o terapia antifibrinolítica) antes y posiblemente después de la cita en aquellos pacientes que necesitan una limpieza profunda o que tienen una gruesa capa de placa dental y/o acumulación de cálculos en donde podría ocurrir un sangrado con el escamado. Siempre se tiene que administrar factor antes de los procedimientos en donde se indica una anestesia local por bloqueo. En los pacientes leves y algunos moderados, podría no ser necesaria una infusión de factor antes de un trabajo restaurativo si sólo se va a usar una infiltración local de anestesia.
2. Eleve el nivel del factor al 50% para la hemofilia A y al 40% para la hemofilia B antes de administrar un bloqueador mandibular. No está contraindicada la anestesia local para los pacientes con hemofilia. Se puede usar óxido nítrico y/o analgesia IV además de la anestesia local.
3. Las extracciones dentales requieren una infusión previa de concentrados de factor que eleve el nivel al 50% para la hemofilia A y al 40% para la hemofilia B. En los pacientes con deficiencia de factor VIII, se puede iniciar con ácido tranexámico antes o después de la infusión. La dosis de ácido tranexámico, que debería administrarse 24 horas antes del procedimiento, es de 25 mg/kg por vía oral cada cuatro a seis horas durante siete a diez días.
4. Cuando se caen los dientes primarios, pueden ocurrir hemorragias, especialmente si hay mala higiene oral. Se debe usar presión y hielo en un

Material protegido por derechos de autor

primer intento para controlar la hemorragia. Si esto no resulta efectivo, inicie terapia con ácido tranexámico. En pocos casos, podría ser necesario administrar factor. Para pacientes con un historial de hemorragias prolongadas, sería apropiado que el odontólogo extrajera el diente con una infusión apropiada.
5. Los procedimientos extensos pueden requerir hospitalización para un manejo dental/médico apropiado; por ejemplo, procedimientos que requieren puntadas, extracciones múltiples, etc.
6. La posición de los terceros molares (muelas del juicio) debe ser evaluada durante la adolescencia. Se debe considerar una extracción precoz para prevenir complicaciones o un enfoque quirúrgico más extensivo cuando se es mayor.
7. Los pacientes con inhibidores requieren una estrecha colaboración con hematólogo de un Centro de Tratamiento de Hemofilia.

Cirugía

1. El manejo del paciente que requiere cirugía amerita la evaluación y seguimiento por parte del hematólogo familiarizado con hemofilia y , en ocasiones, de un equipo interdisciplinario . La institución que emprende tales procedimientos debe ser capaz de realizar un análisis para inhibidores del factor y medición de niveles seriados de factor.
2. Los procedimientos operatorios y de invasión pueden realizarse una vez que el defecto de coagulación haya sido corregido por medio de una infusión con factor.
3. La respuesta individual del paciente al material sustitutivo debe ser documentada antes de la cirugía. Si el paciente no responde adecuadamente, descarte un inhibidor. Inmediatamente antes del procedimiento, eleve el nivel de factor al 80% o 100% para hemofilia A y al 60% a 80% para hemofilia B; mantenga al menos un nivel del 50% para los pacientes con hemofilia A y al menos un nivel del 30% para pacientes con hemofilia B. Podría ser preferible una terapia de infusión continua para el manejo de pacientes que requieren cirugía; los niveles de factor deben ser controlados durante la misma.
4. Mantenga un nivel apropiado de factor durante 5 a 7 días para cirugías menores; de 10 a 14 días para cirugías mayores; y hasta 6 semanas para procedimientos ortopédicos.

Procedimientos quirúrgicos menores

1. Se debe infundir factor antes de realizar procedimientos diagnósticos de invasión, tales como punciones lumbares, determinación de gas en la sangre arterial y broncoscopia con frotaciones o biopsia.

Inmunizaciones

1. Siga la programación rutinaria para niños, pero administre las inyecciones subcutáneamente o por vía intramuscular con una aguja calibre 25 o 26 (muy delgada) y aplique presión directa en el lugar de la inyección durante cinco minutos y un poco de hielo.
2. La serie de vacunas para la hepatitis A y la hepatitis B debe ser administrada a todos los pacientes recién diagnosticados y a aquellos que no han estado expuestos al virus de la hepatitis A o hepatitis B. La vacuna puede ser administrada subcutáneamente en el muslo o arriba del área del deltoides (es preferible el deltoides). Se deben determinar los anticuerpos contra el virus de la hepatitis B después de completar el programa de inmunizaciones para asegurar la inmunidad.

Deportes y hemofilia

1. Se deben fomentar las actividades deportivas para promover el fortalecimiento muscular y aumentar la autoestima. La elección de deportes debe reflejar la preferencia del individuo, habilidad y condición física.
2. Se deben fomentar actividades de bajo impacto tales como la natación y el trote. No son recomendables los deportes de alto contacto tales como el fútbol , basketball, boxeo y la lucha libre. El paciente debe consultar con un médico antes de comenzar alguna actividad deportiva para discutir su conveniencia, equipo protector y tratamiento profiláctico antes de emprender la actividad.

COMPLICACIONES DE LA HEMOFILIA

Inhibidores del factor

Se debe presumir que existe un inhibidor si el paciente no responde a la dosis usual de factor. Las guías previas en estos protocolos no se aplican a

Material protegido por derechos de autor

pacientes con inhibidores. El manejo de este difícil problema debe ser coordinado con la experiencia de un hematólogo especializado en trastornos de la coagulación.

Hoy, el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII, es visto como la complicación más seria de la terapia de la hemofilia A, afectando aproximadamente 20–30% de los pacientes en promedio. Los inhibidores se desarrollan principalmente en pacientes con enfermedad severa (FVIII :C< 0.01UI/ ml), quienes no han desarrollado inmunotolerancia in útero por exposición a factor VIII endógeno y, en pacientes con enfermedad leve / moderada en quienes el factor VIII endógeno exhibe epítopes diferentes a los ofrecidos terapéuticamente. Los pacientes están en mayor riesgo de desarrollar un inhibidor durante los primeros cien días de exposición.

Algunos factores que influencian el riesgo de formación de inhibidores son, más notablemente, la severidad de la enfermedad, raza y etnia. En Antioquia tenemos informes de 84 estudios para inhibidores en hemofílicos A con resultados positivos en 14 de ellos (16%) (Figura 30-4 y 30-5).



Figura 30-4. *Imagen radiológica de la artropatía hemofílica con esclerosis, con alteración del espacio articular con contractura en flexión.*

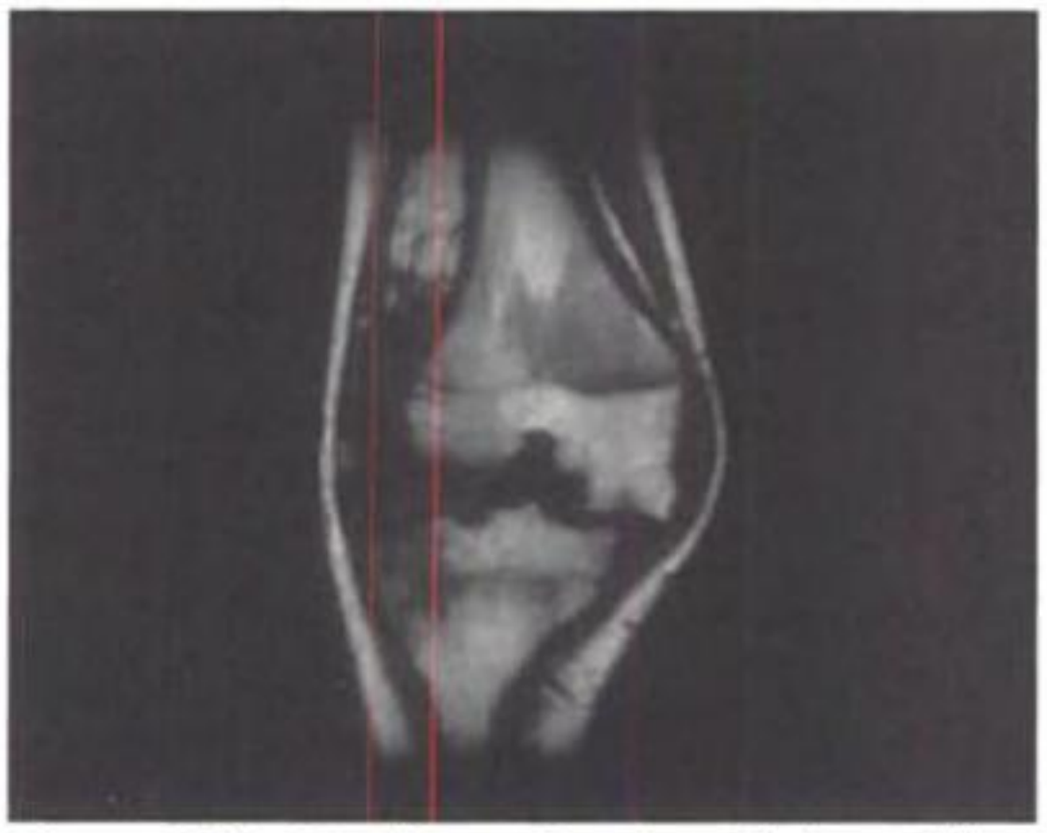


Figura 30-5. *Cambios en la artropatía hemofílica: erosiones y cavidades en ambas epífisis (Resonancia Nuclear Magnética).*

Sinovitis

En el tratamiento de la sinovitis, existen dos recomendaciones:

a. Tratamiento conservador: terapia sustitutiva con 20-25 UI/kg/24 horas de factor VIII en la hemofilia A y 25 UI/kg de factor IX en la hemofilia B/24 horas, durante 1-2 semanas. Luego pasar a una profilaxis tres veces por semana con 25-40 UI/kg de factor VIII en la hemofilia A y 40-50 UI/kg bisemanal en la hemofilia B, aplicada durante 3-6 meses. Simultáneamente administrar antinflamatorios no esteroideos, preferiblemente inhibidores de la COX-2, además de rehabilitación física.
b. Si en seis meses persisten la hipertrofia y/o la presencia de vellosidades sinoviales se deben considerar otras opciones terapéuticas como la **sinoviortesis o sinovectomía artroscópica o quirúrgica.** La sinoviortesis amerita una consideración especial, ya que es un procedimiento cuyos beneficios principales son la disminución de la inflamación sinovial, la reducción del dolor y de la frecuencia de las hemorragias, según los informes de la literatura y, según nuestra propia experiencia con más de 50 pacientes intervenidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, por períodos prolongados de tiempo (meses y años). Es un método especializado, pero relativamente sencillo que mejora la calidad de vida del paciente y disminuye sustancialmente los costos del tratamiento, con unos riesgos de efectos adversos muy bajos, y, aunque no impide la progresión del deterioro articular, sí lo retrasa, demorando así la presentación de los estadios finales de la artropatía hemofílica con las condiciones invalidantes.

La sinoviortesis o radiosinoviortesis consiste en la introducción de un radionúclido (en nuestro caso fósforo 32), más esteroides en la cavidad articular, previa infusión de factores de la coagulación. Requiere condiciones asépticas y en algunos casos, en articulaciones como el codo y hombro, la aguja podría guiarse con ayudas radiológicas.

Material protegido por derechos de autor

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tuvo consecuencias devastadoras sobre la población hemofílica en los países desarrollados, donde la seropositividad a partir de 1980 subió hasta el 80% en algunas poblaciones, como consecuencia del uso de concentrados liofilizados de factores contaminados y sin procesos de inactivación viral. A partir de 1986 no se han informado casos nuevos de seroconversión, gracias al calentamiento y tratamiento de los productos derivados de plasma con solvente-detergente para inactivar el virus.

En Colombia las cifras de seropositividad para el VIH fueron bajas, debido a que el crioiprecipitado y el plasma fresco congelado, de un solo donante, constituían, hasta muy recientemente, la única opción de tratamiento. En Antioquia en los años 86 y 87 se estudiaron 150 pacientes y el 7% resultaron positivos. En los últimos cinco años no tenemos registro de infección con el virus.

Hepatitis C
En América Latina las prevalencias de infección por el virus de la hepatitis C oscilan entre 48 y 88%. En Colombia para el año 1993 se tenía una prevalencia de 32%. En Antioquia, de 150 pacientes estudiados por nuestro grupo, se encontraron 17 seropositivos (12%). Los productos liofilizados son seguros, en cuanto al riesgo de transmisión del virus de la hepatitis C, pero aún existe población en riesgo por el uso de crioprecipitados y plasma fresco congelado. No todos los pacientes infectados reciben tratamiento en la actualidad.

Reacciones alérgicas a los productos sustitutivos del factor
Cuando se usan productos liofilizados son poco frecuentes y de naturaleza leve. Para evitarlas o reducir sus síntomas se recomienda usar los filtros incluidos en los paquetes de factor y el suministro de antihistamínicos tales como el Benadryl. En algunos casos basta con cambiar el lote del factor o de marca, para que no se presenten.

Cuando el tratamiento se realiza con crioprecipitados o plasma fresco congelado, después de infusiones múltiples se presentan reacciones alérgicas de mayor severidad (incluso shock anafiláctico), que obligan a interrumpir el tratamiento y requieren intervenciones más agresivas, como el uso de esteroides o adrenalina.

LOS RETOS DE LA HEMOFILIA EN COLOMBIA

La profilaxis
El objetivo fundamental de la profilaxis es convertir un hemofílico severo en un paciente con manifestaciones moderadas. Actualmente no existe duda alguna de la bondad del tratamiento profiláctico, el cual está recomendado en los principales protocolos de los países europeos y en Norteamérica. Suecia, país pionero en profilaxis, demostró en los últimos 20 años que era posible impedir el daño articular y permitir una vida normal a las personas que padecen hemofilia, hoy los adolescentes de ese país tienen articulaciones sin cambios radiológicos y han podido asistir regularmente a sus actividades diarias. La recomendación general es: iniciar profilaxis desde los dos años de edad o desde el primer episodio hemorrágico articular, hasta culminar la adolescencia o más allá (profilaxis primaria). Esto supone algunos obstáculos, principalmente el acceso venoso, que ha resuelto con un catéter central, que también es fuente de complicaciones, especialmente infecciosas. Se emplean dosis de factor VIII o IX entre 25 y 40 U.I./Kg de peso, dos o tres veces por semana en la hemofilia A y dos veces por semana en la hemofila B.

Otra modalidade de profilaxis (secundaria), consiste en administrar a los pacientes muy sintomáticos o a quienes van a ser sometidos a algún procedimiento riesgoso, entre 25 y 40 UI/Kg de peso de factor VIII dos o tres veces por semana o factor IX dos veces por semana a la misma dosis.

Los resultados finales avalan la efectividad y la reducción del costo económico y social de la profilaxis.

Terapia casera
Parte muy importante de la profilaxis es suministrar el tratamiento en casa, ya sea como tratamiento a demanda o como profilaxis, pues permite una intervención más precoz sobre cualquier tipo de sangrado. Requiere entrenamiento para el paciente y su familia y una supervisión muy cercana del equipo de salud.

Terapia génica
Las hemofilias representan probablemente la mejor combinación posible de facetas que son susceptibles de tratamiento génico de reemplazo en el grupo de enfermedades genéticas humanas. Sus mani-

Material protegido por derechos de autor

Tipo de Hemorragia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado	Dosis (µ/kg)	Nivel deseado	Dosis (µ/kg)
Articulación	40%	20	40%	40
Muscular (excepto iliopsoas)	40%	20	40%	40
Iliopsoas				
Inicial	80% - 100%	40-50	60% - 80%	60-80
Mantenimiento	30% - 60%	15-30	30% - 60%	30-60
SCN/Cabeza				
Inicial	80% - 100%	40-50	60% - 80%	60-80
Mantenimiento	50%	25	30%	30
Garganta y Nuca				
Inicial	80% - 100%	40-50	60% - 80%	60-80
Mantenimiento	50%	25	30%	30
Oftálmica	80% - 100%	40-50	60% - 80%	60-80
Renal	50%	25	40%	40
Laceración Profunda	50%	25	40%	40
Cirugía				
Inicial	80% - 100%	40-50	60% - 80%	60-80
Mantenimiento	50%	25	30%	30

Tabla 30-1. *Dosificación y nivel plasmático deseado de factor.*

festaciones clínicas mejoran dramáticamente con un pequeño aumento de la actividad de los factores VIII o IX.

Los modelos murino y canino de hemofilia A y B han demostrado que la síntesis de estos factores puede ser hecha por cualquier célula que produzca la proteína que pueda ganar acceso a la sangre. Los vectores retrovirales utilizados inicialmente con algunas limitaciones para la inserción permanente del vector permitieron avanzar posteriormente con los adenovirus en la solución de sistemas liberadores que permitieron la corrección sostenida del defecto hemofílico en los animales mencionados.

En el momento actual hay varios ensayos clínicos de terapia génica en humanos con hemofilia A y B. El estudio Avigen en pacientes con hemofilia B a los que se les aplicó intramuscularmente dosis progresivas de un vector soportados por adenovirus demostró respuesta favorable. La biopsia muscular reveló la presencia del genoma del vector y la expresión del FIX en las fibras musculares en 3 de 8 pacientes así tratados. El estudio Chiron fue suspendido porque se encontró el virus vector en el semen de 2 hemofílicos A tratados con inyecciones venosas de un vector retroviral de la leucemia murina. Los tratamientos transcarióticos toman fibroblastos de la piel, los cultivan con plásmidos FVIII cADN y los implantan intraperitonealmente vía laparoscopia y permiten obtener modestos aumentos del factor y, en algu-

Material protegido por derechos de autor

nos pacientes mejoría del cuadro clínico. Promesas futuras descansan en la posibilidad de insertar un lentivirus en las "stem cells" autólogas para localizarlas en el endotelio vascular para la producción del factor deficiente.

Con el paso del tiempo se puede predecir que estas enfermedades hereditarias hemorrágicas verán su final en los próximos años (Tabla 30-1).

LECTURAS RECOMENDADAS

Almendáriz Juarez A., Altisent Roca C. Artropatía Hemofílica. En : Baxter, S.L., Guía de Rehabilitación en Hemofilia. Barcelona, 2202 : 57-62.

Aznar Lucea JA, Querol Fuentes F. Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia : hemartrosis. En : Baxter, S.L., Guía de Rehabilitación en Hemofilia. Barcelona ; 2002 : 30-41.

De la Hoz R. Epidemiología de la Hepatitis C en Latinoamér ica. Tribuna Médica, 2003 ; 103 (1) : 11-16

Hemophilia Georgia, U.S.A. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand desease. Haemophilia 2000 ; 6 (suppl. 1): 84-93.

Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorden and their management. Haemophilia 2000 ; 6 (suppl. 1) : 13-27.

Kasper CK. Principles of clothing factor therapy in hemophilia. Revisited 2003. Personal communication. ckasper@laoh.ucla.edu

Mannucci PM, Tuddenham EDG. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. N Engl J Med 344: 1773 -1779: 2001

Mannucci PM. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay an success. Ham-Wasserman Lecture. Hematology 2002.

Querol Fuentes, Aznar Lucea JA, Aparisi Rodriguez F. Sinovitis y Sinoviortesis. En : Baxter, S.L., Guía de Rehabilitación en Hemofilia. Barcelona; 2002 : 43-55.

Rosendaal FR, Nieuwenhis H K, Van den Berg HM, Heijboer H. "A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused Hemophilia A pateients in Netherlands". Blood, 1993; 81: 2180-2186.

Zapata Ortiz R. Síndrome Hemorrágico. En : Gómez JF, Gómez LF, Pautas de tratamiento en Pediatría. Medellín : Editorial Universidad de Antioquia; 2000: 375-391.

Material protegido por derechos de autor

Sistema Rh

Complejo de 2 genes
Antígeno D
Antígeno: C, c, E, e
D: 85%

Figura 31-2.

de donación, selección, preservación y distribución son regulados por la FDA. Los bancos de sangre son los establecimientos encargados del buen funcionamiento de estas actividades y tienen como último fin asegurar la calidad del producto.

La transfusión equivale a un transplante de líquido; por cada donación de sangre se extraen 450 ml (±10%) y de ella se obtiene una unidad de concentrado de glóbulos rojos, una de plaquetas y otra de plasma fresco congelado. Este proceso es llamado fraccionamiento y se realiza en las primeras 6 horas después de la recolección de la unidad.

La aféresis es otro método de obtención de productos sanguíneos y consiste en un procedimiento automatizado por el cual una máquina fracciona la sangre en cada una de sus partes mediante el proceso de centrifugación y obtiene el componente deseado (Figura 31-3 y Figura 31-4).

Preservación y usos clínicos de la sangre

Los glóbulos rojos se almacenan a temperaturas de 4ºC y hasta por 5 semanas en medios que conservan las propiedades físicas y bioquímicas de la integridad de los eritrocitos y que a la vez mantengan la viabilidad luego de la reinfusión.

Hay cambios complejos durante el almacenamiento de los glóbulos rojos, y los preservantes utilizados deben asegurar que más del 70% de las células transfundidas permanezcan en la circulación luego de 24 horas de la infusión. La pérdida del 2,3 bifosfoglicerato durante la almacenamiento incrementa la afinidad por el oxígeno, lo que compromete la entrega de éste a los tejidos, los niveles regresan a lo normal a las 24 horas de una transfusión.

Para la recolección se utiliza las soluciones con citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPDA), en éstos la glucosa sirve como fuente de energía, la adenina mantiene los niveles de ATP y el citrato quela el calcio y previene la coagulación de los glóbulos (Figura 31-5).



Figura 31-3.



Figura 31-4.



Figura 31-5.

Material protegido por derechos de autor

Hay 4 preparaciones comunes en los eritrocitos:

- Glóbulos rojos empacados: tienen un hematocrito menor de 80%, se utiliza **para corregir la masa** globular insuficiente.
- Glóbulos rojos leuco-reducidos: **se utilizan para** evitar o disminuir **las reacciones febriles no** hemolíticas debidas a anticuerpos contra plaquetas y células blancas en pacientes antes expuestos a transfusiones (se recomienda tener menos de $5x10^8$ leucocitos), para prevenir **sensibilización** en pacientes con anemia aplásica que serán candidatos a transplante **de médula ósea y para** disminuir la transmisión **de infecciones virales** como VIH y citomegalovirus **(se recomienda** menos de $5x10^6$ leucocitos).
- Glóbulos rojos lavados: **los glóbulos rojos colectados** se lavan con solución salina, **indicados en** los pacientes que tienen sensibilidad al plasma y en transfusiones neonatales.
- Glóbulos rojos **congelados: son pobres en** leucocitos y pobres **en plasma, éstos disminuyen** los costos de la preservación. **Se almacenan** los eritrocitos con **soluciones crioprotectoras** como el glicerol, se congelan a –80 a –120ºC con refrigeración mecánica, **permitiendo una viabilidad** de varios años. **Estos están indicados en** pacientes con fenotipos de glóbulos **rojos raros** que han desarrollado aloanticuerpos.

Indicaciones de transfusión de glóbulos rojos

a. Pérdida aguda de sangre

1. Basados en la pérdida del **volumen sanguíneo.**

- Pérdidas del **15% del volumen sanguíneo (750** ml) no necesitan transfusiones a no ser que haya una anemia preexistente o una enfermedad que no permita compensar la pérdida como enfermedad cardíaca severa **o enfermedad respiratoria.**
- Del 15-30% de pérdidas (800-**1500 ml) requieren** la infusión de coloides y cristaloides. **No necesitan** transfusiones a no ser que haya una anemia preexistente o una enfermedad **que no permita** compensar la perdida como enfermedad cardíaca severa o enfermedad respiratoria.
- Si hay pérdidas **del** 30-40% **(1500-2000 ml) se** pueden reponer **con cristaloides y evaluar la** necesidad de glóbulos rojos.
- La pérdida del 40% (>2000 **ml) requiere rápido** reemplazo de volumen, **incluyendo los glóbulos** rojos.

2. Basados en la concentración de hemoglobina:

- **La transfusión no se recomienda si la cifra de hemoglobina es mayor de 10 g/dl.**
- **Se recomienda si la cifra es < 7 g/dl. Se debe transfundir en relación a la pérdida sanguínea, si el paciente está estable se recomiendan 2 unidades de glóbulos rojos.**
- **Entre las cifras 7 a 10 g/dl no están claras las indicaciones, pero la evidencia sugiere que la transfusión no está justificada.**
- **En los pacientes que toleren poco la anemia como >65 años, con enfermedades cardiovasculares o respiratorias, una hemoglobina <8 g/dl puede indicar una transfusión.**

3. Basados en las necesidades fisiológicas:

- **Aporte tisular de oxígeno: es la relación del contenido arterial por el gasto cardíaco, equivale a 1000 ml/O_2/min, ó 500 a 800 ml/m^2/min ó 10 a 12 ml/kg/min. El aporte supera el consumo tisular hasta 4 veces y éste se puede mantener con 3-4g/dl de hemoglobina, siempre y cuando el paciente esté normovolémico y no tenga insuficiencia cardíaca congestiva.**
- **Consumo tisular de oxígeno: es el contenido arterial menos el venoso por el gasto cardíaco, equivale a 250ml/O_2/kg/min, ó 130 a 160 ml/ m^2/ min ó 3 a 4 ml/O_2/kg/min. Se consume una cuarta parte de lo que se aporta, no depende del aporte ni de los niveles de hemoglobina, pero se desarrolla dependencia cuando cae el gasto cardíaco, hay hipovolemia o hay hipoxemia.**
- **Extracción tisular de oxígeno: relación entre el consumo y el aporte, usualmente corresponde a niveles del 25 al 30%. Si un paciente tiene anemia, está normovolémico y con adecuado gasto cardíaco, pero con extracción arterial de oxígeno aumentada, esto es indicación de transfusión.**

b. Transfusión en el paciente crítico: es importante en ellos mantener el volumen sanguíneo adecuado con coloides e inotrópicos y aplicar las indicaciones del sangrado agudo.

c. Transfusión perioperatoria: se debe transfundir si hay pérdida aguda según las indicaciones mencionadas.

d. Anemia crónica: se debe encontrar la causa de

Material protegido por derechos de autor

base y manejarla. Transfundir si el paciente tiene síntomas o si los valores son < 7 g/dl.

Recomendaciones:

- Transfusión de glóbulos rojos para prevenir o aliviar los síntomas, signos o morbilidad asociada a la entrega inadecuada de oxígeno. Nivel de evidencia II.
- Si hay pérdida aguda de sangre, la transfusión no se debe usar como expansor de volumen si la entrega de oxígeno es adecuada. Nivel de evidencia II.
- No hay valores de hemoglobina que justifiquen la transfusión, la evaluación del paciente indicará la necesidad de transfusión. Nivel de evidencia II.
- La transfusión de hemoglobina no se justifica si hay una alternativa con menos riesgos. Nivel de evidencia II.

Riesgos de las transfusiones:
Los procesos llevados a cabo en los bancos de sangre tienen como objetivo evitar las reacciones adversas de las transfusiones. La mayoría de fatalidades asociadas a las transfusiones se deben a errores humanos y hasta un 20% de las transfusiones pueden producir algún tipo de reacción.

Se clasifican: por perfil temporal (tempranas o tardías), por mecanismo fisiopatológico (inmunológicas o no inmunológicas), por componente involucrado (glóbulos rojos, blancos, plaquetas o plasma) y otras (edema pulmonar cardiogénico, hemosiderosis).

1. Reacciones inmediatas: inician a los minutos u horas de iniciada la transfusión. Pueden ser hemolíticas, febriles o debidas a contaminantes de la sangre. Algunas son:

- Reacciones hemolíticas agudas: los síntomas son variados tales como fiebre, dolor de espalda, hipotensión, náuseas y vómito.
Se producen por 2 mecanismos: por ruptura intravascular, debidos más comúnmente a incompatibilidad ABO o por destrucción extra-vascular como en el bazo, hígado o médula ósea.
Al glóbulo rojo incompatible se le adhiere IgM y fracciones C5-C9 del complemento, rompiéndolo y formando complejos inmunes, que llevan al final a coagulación intravascular diseminada y necrosis tubular aguda.
El diagnóstico se basa en la evidencia de hemólisis (hemoglobinemia y/o hemoglobinuria), y de incompatibilidad (anticuerpos contra antígenos de la sangre transfundida). El manejo debe dirigirse al control del sangrado y de la necrosis tubular.
- Reacciones febriles: pueden ser debidas a reacciones hemolíticas, sensibilidad a leucocitos y plaquetas, a pirógenos bacterianos o a causa no identificable. La mayoría de las veces pueden tolerarse y manejarse con antihistamínicos y antipiréticos.
- Sensibilidad a leucocitos y plaquetas: causa reacción febril no hemolítica y es predominantemente por antígenos leucocitarios. Se requieren al menos 7 transfusiones para inducirla, el diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos HLA o no HLA contra las células blancas y se previene utilizando filtros de leucocitos.
- Edema pulmonar no cardiogénico: ocasionalmente la incompatibilidad contra antígenos leucocitarios produce reacción de hipersensibilidad, con síntomas como escalofrío, taquicardia y dificultad respiratoria. Se estima que ocurre en 1 de 5000 transfusiones.
- Reacciones alérgicas: se produce prurito y urticaria, y a veces broncoespasmo, edema angioneurótico y anafilaxia. Se debe a sensibilidad a proteínas del plasma o a agentes que pasan pasivamente desde el donante.
- Contaminación bacteriana: la sangre puede contaminarse con organismos de crecimiento frío (Pseudomonas) que resultan en reacciones serias de choque endotóxico como fiebre, hipotensión, vómito, dolor abdominal y diarrea. Se requieren sólo 10 ml para producir esta reacción, con una mortalidad de 50 al 80%.
- Sobrecarga de volumen: se produce en pacientes con enfermedad cardiovascular de base.
- Embolismo aéreo: rara debido a los sistemas cerrados actualmente utilizados.
- Reacciones debidas a transfusiones masivas: pueden ser sobrecarga de volumen, embolismo aéreo, intoxicación con citrato y síndrome de sangrado (reacción antígeno-anticuerpo que inicia una CID o por dilución de factores por grandes volúmenes transfundidos).

2. Reacciones Tardías

- Reacciones hemolíticas retardadas: se producen a los 4 a 14 días por aloanticuerpos no detectados previamente. El paciente requiere estar previamente aloinmunizado por embarazo

Material protegido por derechos de autor

o transfusión previa, esto produce una respuesta de recuerdo en el organismos con producción de anticuerpos detectables que llevan a hemólisis, se hace con IgG 1, IgG 3 y contra las fracciones C3b y C3d del complemento. Producen ictericia y ausencia del incremento esperado de la hemoglobina. Su frecuencia es1 en 4000.

- Púrpura post-transfusional: ocurre una semana luego de la transfusión y es por la producción de anticuerpos específicos contra las plaquetas.
- Transmisiones de enfermedad: por agentes protozoarios y agentes virales que producen linfoma, VIH, hepatitis.
- Enfermedad de injerto contra huésped: los linfocitos T contenidos en las unidades pasan al receptor, anidan, se multiplican y colonizan el hígado, médula ósea y tracto gastrointestinal. Posteriormente atacan, pues no son destruidos por el sistema inmune. Los antígenos leucocitarios de sus membranas reconocen el entorno como extraño e inician producción de citoquinas que estimulan el sistema inmune del receptor generando una tormenta de citoquinas que es la responsable de la lesión tisular. Se produce al décimo día, con ictericia, fiebre, diarrea, rash y acompañados de pancitopenia. Tiene una mortalidad del 100% y un mayor riesgo si los productos fueron provenientes de familiares. Se previene irradiando los glóbulos rojos.

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

En 1910 W.W Duke demostró la relación entre las plaquetas y la enfermedad hemorrágica, describió el método para determinar el tiempo de sangría y demostró que la hemorragia causada por la trombocitopenia se aliviaba con las transfusiones. Pero los métodos de recolección de plaquetas apenas se descubrieron en 1950 y en 1970 se empezó la transfusión de plaquetas como tratamiento especializado.

Técnicas para la preparación de plaquetas

Pueden obtenerse de donaciones de sangre total o por aféresis. Se preparan por métodos de plasma rico en plaquetas y por el método de sobrenadante.

- Concentrado de plaquetas de plasma rico en plaquetas: una unidad de sangre total (450-500 ml) se deja durante 8 horas a temperatura ambiente, el plasma rico en plaquetas es separado de las células rojas por centrifugación a baja velocidad y luego se transfiere a otra bolsa y se centrifuga a velocidad rápida para producir una bolita de plaquetas, el plasma es removido y la bolita de plaquetas se deja en reposo 1 a 2 horas antes de la suspensión de las plaquetas en 50 ml de plasma citratado. Cada unidad contiene aproximadamente 8 x 10^{10} plaquetas y 1 a 5 x 10^{8} leucocitos, predominantemente linfocitos.
- Concentrado de plaquetas con método de sobrenadante: muy usado en Europa. Se realiza una centrifugación rápida total de toda la sangre y se recoge el plasma, células rojas y la capa sobrenadante en 3 recipientes diferentes. Las plaquetas recogidas así son excelentes y se pueden preparar concentrados de 4 a 6 capas.
- Concentrado de plaquetas por aféresis: se obtienen 2.5 a 10 x 10^{11} plaquetas (equivalente a 3 a 10 unidades de concentrado de plaquetas de sangre total) de un donante en 1 a 2 horas. El número de plaquetas recolectados depende del numero de plaquetas en el donante, la duración de la donación y la calidad del dispositivo utilizado. El objetivo de la aféresis es obtener una dosis terapéutica de plaquetas para un adulto con un solo donante, esto disminuye la trasmisión de enfermedades virales y bacterianas y produce a la vez productos leuco-reducidos con menos de 1 x 10^{6} leucocitos.

Almacenaje de la plaquetas

Luego de la recolección las plaquetas se almacenan a 20-24º C, en recipientes de plástico y con un método de agitación durante el almacenamiento. Sólo se pueden almacenar durante 5 a 7 días, pues el sobrecrecimiento bacteriano contamina la preparación (Figura 31-6).



Figura 31-6.

Material protegido por derechos de autor

Respuesta clínica

La infusión de una unidad de plaquetas derivada de la sangre total incrementa el conteo aproximadamente en 21.000/µL.

Conteo de incremento corregido (CCI) = incremento medido en concentración de plaquetas x área de superficie corporal / número de unidades infundidas (o # de plaquetas x 10^{11}).

La respuesta debe ser de 21000/ µl/m^2/unidad infundida o 26000 µl/m^2/10^{11} plaquetas infundidas. En un paciente con falla medular se espera la mitad de esta respuesta.

Transfusión de plaquetas

- Indicadas claramente si el paciente está sangrando.
- Si hay conteos bajos y sin sangrado, los estudios han mostrado que el riesgo de sangrado menor inicia con conteos < 50000/µl y sangrado mayor con conteos < 20000/µl, por lo cual se recomienda transfusión profiláctica si el conteo es < 20000/µl.

Causas de trombocitopenia:

- Transfusiones masivas: puede haber trombocitopenia dilucional, se recomienda la transfusión si se demuestra sangrado.
- Bypass cardiopulmonar: luego de cirugía cardíaca los conteos disminuyen hasta < 50000/µl.
- Esplenomegalia: se produce por secuestro excesivo en el bazo, raramente caen a valores < 30000/µl.
- Púrpura trombocitopénica inmune: las trasfusiones generalmente no se utilizan, pues los pacientes tienen poca tendencia al sangrado.
- Trombocitopenia aloinmuine neonatal: la madre produce aloanticuerpos contra antígenos de las plaquetas fetales que cruzan la barrera placentaria, causando trombocitopenia que dura por varias semanas.
- Trombocitopenia hereditaria: síndromes raros asociados con hemorragias severas.
- Enfermedades de calidad plaquetaria: como en la enfermedad de von Willebrand, uremia y trombastenia de Glanzmann.

Complicaciones de la transfusión de plaquetas

Se deben a leucocitos contaminados, células rojas contaminadas o debido al plasma y su contenido.

1. Complicaciones debidas a leucocitos contaminados:

- Aloinmunización al HLA clase I: se debe sospechar si 2 ó 3 transfusiones consecutivas producen un CCI menor de 3000/ml/m^2/unidad. Se comprueba realizando linfocitotoxicidad contra anticuerpos HLA del suero del paciente; se incuban leucocitos de 50 a 100 donantes con diferentes tipos de HLA con el suero del paciente, si hay anticuerpos eso es predictor de una mala respuesta a las transfusiones. Su incidencia varía del 20 al 80% de los pacientes con múltiples transfusiones. Producen:

a. Refractariedad a la transfusión de plaquetas: puede deberse a aloanticuerpos, autoanticuerpos, anticuerpos inducidos por drogas, o por complejos inmunes. Hay 2 tipos de anticuerpos contra HLA, los de epítopes específicos y los de epítopes públicos (reconocen estructuras similares en diferentes genes), siendo estos últimos más importantes en la refractariedad.
b. Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas: antes de los métodos de leucoreducción éstas eran muy comunes, presentándose hasta en el 20% de las infusiones de plaquetas. Actualmente sólo se producen en el 2% de las transfusiones.

- Transmisión de Citomegalovirus: el virus vive en el núcleo de los leucocitos, por la tanto transfundir con concentrados leuco-reducidos reduce el riesgo de esta infección.
- Enfermedad de injerto contra huésped: producida por la presencia de linfocitos T durante las transfusiones, se puede reducir irradiando las plaquetas con 5000 rad.

2. Debidos a glóbulos rojos contaminados:

- Aloinmunización Rh
- Infección por parásitos: malaria, babesiosis.

3. Debidos al plasma y su contenido:

- Microorganismos contaminantes: bacterias, virus (VIH, VHB) y parásitos (Chagas)
- Proteínas plasmáticas: urticaria, anticuerpos contra ABO e injuria pulmonar aguda asociada a transfusiones.

Material protegido por derechos de autor

TRANSFUSIÓN DE PLASMA Y SUS DERIVADOS

El avance en el conocimiento ha llevado a entender los estados de deficiencia hemorrágica y trombofílicas del plasma y ha desarrollado productos terapéuticos sofisticados que reemplazan las proteínas deficientes.

Una vez se haya hecho el diagnóstico y se haya establecido la severidad de la deficiencia de la proteína plasmática, se debe iniciar terapia de reemplazo y otras maniobras terapéuticas para restaurar el sistema hemostático.

Se deben conocer con anterioridad los niveles hemostáticos requeridos para una manifestación en particular y el volumen de distribución, la vida media de la proteína plasmáticas y la concentración del factor de la coagulación, para calcular y mantener el nivel de éste a través del tiempo.

Los componentes del plasma incluyen plasma fresco y crioprecipitado y los derivados del plasma incluyen albúmina, inmunoglobulinas, factores de coagulación (VIII, IX, XI, XIII) y concentrado de protrombina.

Plasma fresco

Preparación y fraccionamiento del plasma: el plasma es separado de la sangre total por centrifugación y los derivados son preparados con procesos de fraccionamiento por centrifugación o por tecnología de aféresis.

Componentes:

- Plasma fresco congelado: es separado de la sangre total en las primeras 8 horas, congelado a –18ºC y almacenado hasta por un año. El volumen varía entre 180 a 300 ml, contiene las proteínas del plasma y todos los factores de la coagulación. Contiene 1 unidad por cada factor de coagulación o sea aproximadamente 200 unidades de cada factor de coagulación, o el 7% de la actividad del factor de coagulación de un paciente de 70 Kg.
- Plasma congelado en las primeras horas de colección: recogido en las primeras 24 horas, los niveles de factor V y VIII están reducidos en un 15%.
- Plasma líquido: separado máximo a los 5 días de la expiración de la sangre total, los factores V y VIII están reducidos en forma significativa.
- Plasma pobre en crioprecipitado: es el supernadante que queda luego de remover el crioprecipitado. Es deficiente en fibrinógeno, factor VIII y von Willebrand.
- Plasma tratado con detergente-solvente: el solvente tri-(n-butil)-fosfato y el detergente Triton X-100 que inactivan la envoltura lipídica de virus.
- Crioprecipitado: es preparado al descongelar el plasma a 1 a 6ºC y recogiendo el material precipitado, es recongelado y almacenado a menos 18ºC durante 1 año.

Dosis y usos clínicos: el volumen infundido debe ser suficiente para alcanzar al menos un 30% de los niveles de los factores de coagulación, se alcanza con 10 a 15 ml/kg. Los componentes del plasma tienen tipo Rh y el ABO del donante por lo tanto la infusión del plasma debe ser ABO compatible. Se utiliza en:

- Deficiencia de factores de la coagulación congénita o adquirida: deficiencias de factores como II, V, VII, XI y XIII en los pacientes con hemorragia o cirugías programadas. Ocurre hemostasia al alcanzar concentración de los factores del 20 a 30% y con fibrinógeno mínimo de 75mg/dl.
- Reversa urgente del efecto de la warfarina: si hay sangrado o cirugía de emergencia.
- Tratamiento de hemorragia en presencia de TP o TTP prolongado: en enfermedad hepática crónica, coagulopatía dilucional y CID.
- Tratamiento del sangrado si hay transfusión masiva.
- Recambio del plasma en púrpura trombótica trombocitopénica: se remueven anticuerpos y se reemplaza por plasma nuevo.
- Otros: deficiencia de proteína C y S, en CID.

Contraindicaciones: no debe utilizarse como expansor de volumen, suplemento de albúmina, corrección de hipogamaglobulinemia, tratamiento de hemofilia o de enfermedad de von Willebrand.

Reacciones adversas

- Transmisión de infecciones virales.
- Reacciones alérgicas o anafilácticas
- Aloinmunización.

Recomendaciones

1. Considerar transfusión de plasma en pacientes con deficiencias adquiridas de factores de la coagulación bajo las siguientes circunstancias:

Material protegido por derechos de autor

da en leucemias **agudas y crónicas y en linfomas** leucemizados. En **leucemia mieloide aguda con conteos leucocitarios mayores de 100.000 mm³ ya** que esto confiere riesgo **alto de muerte temprana.** En leucemia mieloide **crónica con conteos de** 300.000 mm³ o más y en leucostasis sintomáticas. En síndrome de Sèzary**, que es la fase leucémica** de el linfoma **T cutáneo. Más recientemente** fotoféresis (foto- quimioterapia extracorpórea), **es**pecialmente en la fase eritrodérmica, en esta técnica, los leucocitos **removidos por aféresis son ex**puestos a luz **ultravioleta A en presencia de 8** methoxypsoraleno y **devueltos al paciente. El daño** ocasionado al DNA de **las células malignas estimu**la la inmunidad antitumoral del huésped obteniéndose alto nivel de remisiones.

Recambio de componentes sanguíneos

Fisiología: un **volumen de plasma disminuye la** concentración intravascular de **la sustancia específica** en un 65%, en **un segundo volumen de plasma** se reduce sólo un 23% **más, la remoción es mucho** más eficiente al **inicio del recambio.**

Tipos de indicacion de recambio plasmático

1. Remoción **de** inmunoglobulinas: **síndrome de** hiperviscosidad y Goodpasture.
2. Remoción de **otros constituyentes:** hipercolesterolemia familiar**.**
3. Reemplazo **de factor: púrpura trombótica** trombocitopénica.

Remoción de **inmunoglobulinas:** con las siguientes indicaciones:

- El síndrome **de hiperviscocidad por** macroglobulinemia **(Ig M) es la indicación más** antigua, la **finalidad es revertir la vasculitis,** glomerulonefritis y fenómeno **de Raynaud.**
- Enfermedades **hematológicas: en púrpura** trombocitopénica **idiopática aguda refractaria a** manejo con esplenectomía, **asociando plasma**féresis con gammaglobulina **hiperinmune.**
- En púrpura crónica secundaria a **VIH refractaria a** manejo, en donde se han visto buenos **resultados.**
- En anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes sólo en casos refractarios y asociándolo con bolos de ciclofosfamida.
- Enfermedades **neurológicas: síndrome Guillain-**Barré en donde **existen anticuerpos contra la** mielina en respuesta a infección por Campylobacter jejuni. La mejor respuesta se obtiene con **recambios plasmáticos tempranos.**
- Miastenia Gravis y síndrome de Lambert-Eaton ambos mediados por anticuerpos contra estructura neuromuscular.
- Enfermedad renal y reumática: síndrome de Goodpasture, auto-anticuerpos dirigidos contra colágeno pulmonar y membrana basal renal. El tratamiento de elección es el inicio temprano de recambio plasmático y ciclofosfamida.

2. Remoción de otros componentes. No inmunoglobulinas. Se pueden remover lipoproteínas de baja densidad, alta densidad o colesterol y promover reabsorción de xantomas y ateromas. Además se puede remover los niveles excesivos de medicamentos, toxinas y hormonas.

3. Remplazo de factores: de las pocas indicaciones de recambio plasmático con reposición con plasma normal es la púrpura trombocitopénica trombótica, en donde queremos eliminar las macromoléculas de von Willebrand y reponerlas por vW normal y prostaciclina que se encuentra en el plasma fresco que utilizamos para reposición, en el resto de las plasmaféresis la reposición se hace con albúmina.

Recambio de glóbulos rojos

Las indicaciones son: enfermedad de células falciformes y complicaciones específicas como isquemia cerebral, síndrome torácico, isquemia miocárdica, colestasis y priapismo. El aumento en la concentración de hemoglobina A1 interrumpe el circulo vicioso del siclaje, estasis e hipoxia progresiva mejorando importantemente la calidad de vida de los pacientes inclusive en etapa de secuelas sobre todo si el procedimiento es trimestral y sostenido. Otra indicación es cuadros severos de malaria y babeiosis. También utilizada para repletar hierro en hemocromatosis.

Complicaciones de hemaféresis:

Los efectos adversos de las aféresis terapéuticas con el instrumental moderno son poco frecuentes:

1. Hipotensión: ocurre en el 2% de los pacientes.
2. Hipocalcemia secundaria a la infusión de citrato
3. En plasmaféresis con reposición con plasma fresco puede presentarse reacción transfusional: rash, prurito, escalofrío o fiebre.

Material protegido por derechos de autor

LOS EDITORES DE FUNDAMENTOS DE MEDICINA

Hernán Vélez A. Uno de los fundadores del Instituto de Ciencias de la Salud -CES-, Medellín.

William Rojas M. Fue Rector de la Universidad de Antioquia y Director de la Corporación para l Investigaciones Biológicas -CIB-, Medellín.

Jaime Borrero R. Fue Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y fundador y de la Unidad Renal del Hospital San Vicente de Paúl -HSVP-, Medellín.

Jorge Restrepo M . † Fue Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y Director y Ejecutivo de ASCOFAME.

LOS EDITORES DE HEMATOLOGÍA

Francisco Cuéllar Ambrosi: Internista-Hematólogo. Profesor Titular y Director de la Unidad de e Trasplantes de Sangre y Médula Ósea de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia- y Hospital San Vicente de Paúl -HSVP- Medellín.

Francisco Falabella Falabella: Internista-Hematólogo, Fundación Valle de Lili, Cali. Profesor Titular, División de Salud, Universidad del Valle.

FONDO EDITORIAL DE LA CIB

I. Fundamentos de Medicina

Cardiología
Dermatología
El Paciente en Estado Crítico
Endocrinología
Enfermedades Infecciosas
Gastroenterología y Nutrición
Manual de Electrocardiografía
Manual de Terapéutica
Manual del Examen Físico del Normal
Nefrología
Neumología
Neurología
Radiología e Imágenes Diagnósticas
Reumatología
Psiquiatría
Terapia Dermatológica
Vascular Periférico

II. Fundamentos de Pediatría

Tomo I, Generalidades y Neonatología
Tomo II, Infectología y Neumología
Tomo III, Cardiología, Gastroenterología, Endocrinología y Dermatología
Tomo IV, Hematología, Oncología, Nefrología, Oftalmología y Genética
Tomo V, Neurología, Alergología, Inmunología, Reumatología, Otorrinolaringología, Ortopedia y Urgencias
El Niño en Estado Crítico

III. Fundamentos de Salud Pública

Tomo I, Salud Pública
Tomo II, Administración de Servicios de Salud
Tomo III, Epidemiología Básica y Principios de Investigación

IV. Fundamentos de Cirugía

Urología
Anestesiología
Oftalmología
Ortopedia y Traumatología

V. Fundamentos de Odontología

Odontología Pediátrica
Endodoncia

VI. Fundamentos Básicos de Medicina

Patología

VII. Otros títulos

Ética Médica
Inmunología
Obstetricia y Ginecología
Parasitosis Humanas

ISBN 958-9400-72-8
9 789589 400722

CIB - A.A. 7378 - Tel. 441 08 55 - Fax 441 55 14 - www.cib.org.co - Medellín, Colombia

Material protegido por derechos de autor

FUNDAMENTOS DE MEDICINA

Hernán Vélez A.
William Rojas M.
Jaime Borrero R.
Jorge Restrepo M. †

HEMATOLOGÍA

Sexta edición

Francisco Cuéllar Ambrosi
Francisco Falabella Falabella

CORPORACIÓN PARA INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS
Medellín, Colombia. 2004

This One
PQP5-6NF-TXHP
Protegido por derechos de autor

©2004 por la Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB. Reservados todos los derechos. Ni todo el libro ni parte de él pueden ser reproducidos, archivados o transmitidos en forma alguna o mediante algún sistema electrónico, mecánico o de fotorreproducción, memoria o cualquier otro, sin permiso por escrito del editor. Todos los conceptos aquí expuestos son responsabilidad de los autores.

Primera edición: 1970
Segunda edición: 1980
Reimpresión: 1981
Reimpresión: 1982
Reimpresión: 1983
Tercera edición: 1987
Reimpresión: 1989
Cuarta edición: 1992
Reimpresión: 1994
Reimpresión: 1995
Reimpresión: 1996
Quinta edición 1998
Reimpresión: 2001
Sexta edición 2004

ISBN 958-9400-72-8

Diseño y diagramación: Fondo Editorial CIB
Preprensa: Especial Prepress
Impresión y terminación: Quebecor Word, Bogotá S.A.

Hecho en Colombia/Manufactured in Colombia

CIB - Apartado Aéreo 7378
Teléfono 441 08 55. Fax 441 55 14
www.cib.org.co
Medellín, Colombia

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor

DEDICATORIA

A los estudiantes de medicina quienes con su entusiasmo
y preguntas nos han estimulado para actualizar este libro.
Y a nuestras familias por permitirnos el tiempo
para su preparación.

Material protegido por derechos de autor

ÍNDICE DE AUTORES

María Leonor Alvarez Peláez	Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna-Hematología adultos.
Eduardo H. Beltrán Dussán	Hemato-Oncólogo. Profesor asistente pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Hospital la Misericordia, Bogotá.
Silverio Castaño Boada	Hemato-Oncóloga. Profesor asistente pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Hospital la Misericordia, Bogotá.
Francisco Cuéllar Ambrosi	Profesor titular de Hematología y Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Jefe del Grupo de Trasplantes de sangre y médula ósea. Medellín.
Mónica Duarte Romero	Jefe de Hemato-oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá.
Francisco Falabella Falabella	Profesor Emérito Departamento de Medicina Interna. Jefe Sección Hematología. Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
Luis Fernando García Moreno	Jefe del Grupo de inmunología Celular e Inmunogenética-Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín.
Rodolfo Gómez Wolff	Oncólogo Clínico, Universidad de Antioquia. Departamento de Medicina Interna. Medellín.
Olga Elena Hernández Ortiz	Residente Medicina Interna, Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Juan Manuel Herrera Parga	Servicio de Hematología y Oncología, Clínica Fundación Valle de Lili. Cali.
Sara Inés Jiménez Sanguino	Jefe Banco de Sangre Higuera Escalante. Internista-Hemato-Oncóloga. Centro de cáncer y Enfermedades de la sangre. Clínica Carlos Ardila Lulle. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina. Bucaramanga.
Amado J. Karduss Urueta	Hematólogo, Instituto de cancerología Clínica las Américas.
Adriana Linares Ballesteros	Hemato-Oncóloga. Profesor asistente pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Hospital la Misericordia, Bogotá.
Jorge Enrique Lozano Bernal	Médico Internista-Hematólogo. Jefe Departamento de Hematología, Hospital Federico Lleras Acosta, Ibagué - Tolima.
María Cecilia Mondragón Arizmendy	Sección Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Material protegido por derechos de autor

PRÓLOGO

Esta nueva edición del libro de HEMATOLOGIA de la Corporación de Investigaciones Biológicas, CIB, llega renovada. Autores de las principales unidades de Hematología del país escriben a cerca de sus experiencias tanto fisiopatológicas como diagnósticas y terapéuticas de las enfermedades hematológicas más frecuentes en la práctica médica.

Este es, pues, un esfuerzo conjunto de algunos de los hematólogos colombianos más sobresalientes que se han unido para describir las pautas que faciliten al estudiante y al médico en general el aprendizaje y aplicación de la Hematología a los pacientes que acuden en demanda de su servicio.

El libro de Hematología de la CIB, como familiarmente se le conoce, tiene una presentación sencilla pero ambiciosa cuya influencia se descubre a diario en la práctica docente universitaria, permitiendo una retroalimentación directa para su revisión y nuevo planteamiento.

He aquí pues el resultado de este ejercicio que alienta a superarse en cada nueva edición.

Francisco Cuéllar Ambrosi

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor

Magda Lucía Murillo Gil
Sección Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

María del Pilar Obregón Martínez
Médica Pediatra-Hemato-oncóloga. Centro de cáncer y Enfermedades de la sangre. Clínica Carlos Ardila Lulle. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina. Bucaramanga.

Claudia Lucía Sossa Melo
Médica Internista-Hematóloga. Centro de cáncer y Enfermedades de la sangre. Clínica Carlos Ardila Lulle. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina. Bucaramanga.

José Domingo Torres Hernández
Sección Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Margarita María Velásquez Lopera
Profesora Sección de Dermatología -Grupo de inmunología celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

María Fabiola Vizcarra Reyes
Sección Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Román Zapata Ortíz
Servicio de Hematología infantil, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia.

Material protegido por derechos de autor

CONCLUSIONES

Las transfusiones son un recurso rutinario, se calcula que de cada 100 transfusiones entre 20 a 30 no tenían una indicación clara, por esto es indispensable conocer las indicaciones, contraindicaciones y beneficios de la terapia transfusional. La administración terapéutica de hemocomponentes es útil, pero debe tener una indicación clara y sólo se debe llevar a cabo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales.

LECTURAS RECOMENDADAS

Ernest Beutler et al. Williams Hematology. Sixth Edition, pág. 1843-1904.

Glökner WM et al. plasma exchange and immunosupression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. Clin Nephrol 29:1,1988.

Hoffman. Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd ed. Pág. 2241-2318.

Kaboth U, Rumph KW et al. Advantages of isovolemic large volume erythrocytapheresis as a rapidly effective and long-lasting treatment modaly for red blodd cell depletion in patients with policythemia vera. The Apheresis 1:131,1997.

McLeod Bc. Rapid red cell transfusion by apheresis. J Clin Apheresis 9:142,1994.

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor

durante los 2 primeros trimestres del embarazo doblan el riesgo de parto prematuro, triplican el riesgo de recién nacido de bajo peso. Alto riesgo de anemia por deficiencia de hierro neonatal. Incremento de la angiogénesis fetoplacentaria durante el primer trimestre incrementa la morbimortalidad cardiovascular en la vida adulta.

- Durante el embarazo la hemoglobina debe permanecer por encima de 6.5-7 gramos para evitar la hipoxia fetal.

Estudios de laboratorio

- Hemoglobina: 12-16 g
- Volumen corpuscular medio: 80-100
- Hemoglobina corpuscular media: 30-37
- Hierro sérico: 60-140 microgramos/dL
- Saturación de transferrina: 30-40 microgramos/dL
- Ferritina sérica: > de 15 nanogramos/ml

Valores normales de hemoglobina durante el embarazo:

Semanas de gestación	Hemoglobina g/dl
12	11.0
13	10.5
14	11.0
15	11.9

Dato de Goodman RA: Current trends-CDC de anemia en mujer embarazada. MMWR Mobr Wkly Rep 38:400-405,1989.

El estudio para detección de anemia está indicado para la mujer con factores de riesgo:

- Pérdidas menstruales abundantes
- Menstruaciones de más de 5 días
- Dispositivo intrauterino
- Deficiente ingesta de hierro (vegetarianos)
- Embarazo: hemograma en el 1ro, 2do y 3er trimestre, suplemento de hierro durante todo el embarazo.

Diagnóstico diferencial de anemia microcítica hipocrómica:

- Deficiencia de hierro
- Talasemia B menor
- Talasemia B intermedia
- Anemia sideroblástica
- Anemia de las enfermedades crónicas (el 30% de ellas)
- Hemoglobinopatías H o E
- Intoxicación por plomo

Tratamiento (Tabla 32-1)

- Adicionar dieta rica en hematínicos
- Debe aumentar 1g de hemoglobina por semana
- Llenar depósitos de hierro con mantenimiento (el doble de semanas que requirió para llegar a 12 gramos) .
- En embarazo al lograrse 12 gramos de hemoglobina, disminuir la dosis de hierro elemental a 30 mg vía oral día, durante todo el embarazo. Así evitar irritación gástrica y pirosis.

DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO Y B12 EN EMBARAZO

La deficiencia de ácido fólico o vitamina B 12 se reconoce por la presencia de anemia macrocítica, lo cual resulta en cambios megaloblásticos en la médula ósea. En la actualidad existen estudios que identifican que dicha deficiencia está relacionada con diversos cuadros clínicos de tipo: déficit neurológicos, aumento de riesgo de oclusiones vasculares y una importante relación en el mecanismo de la transformación neoplásica.

Causas de macrocitosis

- Artificial: hiperglicemia, aglutininas frías.
- Deficiencia : ácido fólico, vitamina B12
- Defectos inducidos de DNA: drogas quimioterápicas, antivirales, anticonvulsivantes.
- Alteraciones metabólicas: síndromes mielo-

Población	Terapia
Mujeres y adolescentes no embarazadas	60-120 mg de hierro elemental
Mujeres y adolescentes embarazadas	60-120 mg de hierro elemental

Dato tomado de Crosby WH: fisiología y patología de el metabolismo de el hierro. Hosp Pract 26:7-100, 1991.

Tabla 32-1

Material protegido por derechos de autor

displásicos, hepatopatías, alcohol, **postes**plenectomía, hipotiroidismo, defectos en el **me**tabolismo de la tiamina.

Cuadro clínico (Tabla **32-2)**

Diganóstico
Deficiencia de vitamina B12 (cianocobalamina):
- Disminución sérica de B12
- Elevación sérica de ácido **metilmalónico (MMA)**
- Elevación de homocisteína total.

Basta con tener la primera

Deficiencia de ácido **fólico:**
- Disminución sérica de folato intraeritrocitario.
- Acido metilmalónico sérico **normal.**
- Elevación de homocisteína total.

(Tablas 32-3 y 32-4)

Tratamiento
La deficiencia de B12 es **rara durante el embarazo** ya que los requerimientos fetales **son mínimos y** difícilmente alteran los depósitos maternos.

A diferencia de los requerimientos **fetales de** ácido fólico los cuales son más altos, por lo que con más frecuencia la etiología de megaloblastosis en el embarazo es por déficit **de este último.**

La deficiencia de folatos y los defectos del tubo neural han sido causa de importantes estudios que concluyen que en el primer trimestre del embarazo el ácido fólico es esencial para el desarrollo normal de el cerebro y la médula espinal, por lo que se recomienda:

Previo al embarazo cuantificación sérica de ácido fólico y corrección. En mujeres con antecedentes familiares de defectos del tubo neural se debe administrar 4 gramos orales de ácido fólico 4 semanas antes del embarazo y continuar durante todo el 1er trimestre.

Obligatoriamente durante todo el primer trimestre del embarazo administrar 800 microgramos orales de ácido fólico profilácticamente.

Tratamiento de el déficit fólico

Deficiencia de ácido fólico: detección durante cualquier trimestre del embarazo, 5 mg vía oral de ácido fólico hasta lograr 12 gramos de hemoglobina y continuar con 1mg durante todo el embarazo.

Tratamiento de el déficit de B12
Mil microgramos (1mg) intramuscular cada 24 horas por 7 días.

Continuar misma dosis semanal por 4 semanas, luego mensual hasta lograr hemoglobina de 12 gramos. Si la etiología de fondo no es corregible debe continuarse mensual indefinidamente.

Otros datos a vigilar en las macrocitosis

Hiperhomocistinemia y lesiones vasculares oclusivas: por un mecanismo poco conocido , las

Condición	Cobalamina(B12)	Folato
Anemia megaloblástica	< 12 gramos Hb	< 12 gramos Hb
Lesiones neurólogicas	Desmielinización de cordones posterolaterales. (parestesias, pérdida vibratoria, disminución de reflejos tendinosos y ataxia) Defectos cerebrales: (depresión, irritabilidad y pérdida de la memoria)	Defectos congénitos del tubo neural
Otras lesiones	Glositis y atrofia papilar de la lengua	Incremento de abortos espontáneos
Otras lesiones	Pseudotumor cerebri	Retraso de crecimiento in útero y bajo peso al nacer

Tabla 32-2

Material protegido por derechos de autor

Mecanismos fisiopatológicos de la deficiencia de cobalamina		
Causas de deficiencia	**Mecanismo**	**Evaluación**
Ingesta deficiente	Sin proteína animal	Historia
Deficiente absorción	Deficiencia de factor intrínseco (anemia perniciosa, atrofia gástrica, uso crónico de β-bloqueadores)	anticuerpos séricos contra el factor intrínseco y células parietales.
	Defecto en la proteolisis	Prueba de Schilling
	Defecto de absorción Ileal.(reseccion, enteritis).	Prueba de Schilling
Transporte deficiente	Deficiencia de transcobalamina	Prueba de trans-cobalamina II.
Defectos enzimáticos	Defectos congénitos	Estudios de Metilcobalamina.
Hematology/oncology .Hematologic problems in obstetrics, Pregnancy and Gynecology. Oct. 2000.		

Tabla 32-3

Mecanismos fisiopatológicos de la deficiencia de folatos		
Causa de la deficiencia	**Mecanismo**	**Evaluación**
Ingesta deficiente	Dieta	Historia
Absorción deficiente	Enteropatías	Biopsia
	Medicamentos	
Pérdida de folato	Diálisis	Historia
Aumento requerimientos	Embarazo	Historia
	Alcoholismo	Historia
Hematology/Oncology. Hematologic Problems in Obstetrics, Pregnancy,and Gynecology. Oct. 2000.		

Tabla 32-4.

altas concentraciones séricas de homocisteína causan lesión endotelial que lleva al paciente a la trombosis. El defecto enzimático es a nivel de la 5,10 metilen-tetrahidrofolato-reductasa. El hemograma muestra macrocitosis.

Folato y cáncer: Hay evidencia de que la deficiencia de ácido fólico causa alteración en la incorporación del uracilo en el DNA humano, con asociación de cromosomas frágiles; ambos predisponen transformaciones neoplásicas. Los cambios más estudiados han sido: displasias en el cérvix, mucosa oral y gástrica.

TROMBOCITOPENIA EN EL EMBARAZO

La importancia del hemograma de los 3 trimestres no sólo incluye la identificación de anemias, sino de leucopenias y trombocitopenias. El descenso plaquetario en el embarazo , lo clasifica como de alto riesgo ya que las principales complicaciones incluyen hematoma retroplacentario, hemorragia materna a cualquier nivel y cefalohematoma o hemorragia intraventricular fetal durante el parto.

Se debe identificar la etiología de la trombocitopenia para iniciar manejo específico lo antes posible.

Material protegido por derechos de autor

Definición

Es el descenso plaquetario **por debajo de 150.000 plaquetas/mm³.**

La hemostasia normal **se puede lograr incluso** con 50.000 pl/mm³**, pero por debajo de esta cifra** puede aparecer sangrado.

Historia clínica

- Interrogar ingesta de drogas.
- Enfermedades **autoinmunes de fondo: artritis** reumatoidea, S. de Sjögren, **Lupus.**
- Familiares con trombocitopenia: principalmente hermanas o hijos.
- Trombocitopenia previa a embarazo.
- Trombocitopenia en otros **embarazos.**
- Antecedentes **de síndrome purpúrico o hemo**rrágico.

Cuadro clínico

- Entre 30-50,000 pl/mm³ puede ser asintomática.
- Debajo de 30.000 pl/mm³: puede existir petequias, equimosis, hematomas por trauma leve, epistaxis, gingivorragia, hematuria, **melena, hematoquexia,** hemorragia transvaginal, hemorragia de sistema nervioso central.

Etiologías: diagnóstico **y manejo**

a. Trombocitopenia **benigna del embarazo**

Este tipo de trombocitopenia se presenta en el **7.6%** del total de embarazos. **En promedio no baja de 80,000 pl/mm³, por lo que es asintomática.**

La etiología es de tipo **dilucional por aumento de** volumen plasmático **durante el embarazo y por la** disminución fisiológica de la **vida media plaquetaria** por la activación **del sistema de la coagulación** durante la gestación.

Aparece sólo durante la gestación, **mujeres sin** antecedentes de trombocitopenia, **pero en las que** reaparecerá en cada embarazo.

No se asocia con **trombocitopenia neonatal.**

Diagnóstico: por descarte de etiologías infecciosas, autoinmunes, medicamentosas o hemangioma de fondo.

Tratamiento: **no es necesario.**

b . Púrpura trombocitopénica **autoinmune**

La púrpura trombocitopénica autoinmune en el **em**barazo, debe diferenciarse de la **trombocitopenia** benigna. Investigar si **la paciente tenía diagnóstico** previo de púrpura autoinmune; el embarazo puede causar agudización del problema o bien recaída en **púrpuras crónicas recurrentes.**

Etiología: descartar infección activa a cualquier nivel, enfermedad autoinmune (artritis reumatoidea, lupus, enfermedad de Sjögren, síndrome antifosfolípido, hipertiroidismo), enfermedad neoplasica.

Diagnóstico: hemoleucograma: conteo plaquetario bajo, respeta serie blanca, respeta serie roja (excepto cuando hay sangrado activo secundario que puede ocasionar anemia).

- Anticuerpos antiplaquetarios: positivos.
- Anticuerpos séricos: positivos.
- Aspirado de médula ósea: megacariocitos normales o aumentados, hiperproductores de plaquetas.

Tratamiento

- Si mantiene más de 30.000 plaquetas/mm³, y no tiene síntomas ni signos, no amerita manejo, sólo vigilancia y apoyo plaquetario durante el parto o cesárea.
- Entre 10.000-30.000 plaquetas/mm³ con o sin signos o síntomas se maneja con: metilprednisolona dosis estándar 500 mg venosos c/24 horas por 3-5 días dependiendo de la respuesta y continuar con prednisona oral a dosis bajas durante todo el embarazo, o utilizar gammaglobulina hiperinmune 1 gramo por kilo/día por 2 días y mantenimiento con prednisona a dosis bajas durante todo el embarazo.
- Con menos de 10.000 plaquetas/mm³ con o sin signos o síntomas se manejará con esquema mixto: metilprednisolona + gammaglobulina hiperinmune, mismas dosis arriba mencionadas, con mantenimiento con prednisona a dosis bajas.
- Varios estudios mencionan en el último trimestre de embarazo la administración de gammaglobulina hiperinmune 1g/kg día/2 días cada mes hasta el parto, lo cual sustituiría a la prednisona de mantenimiento en el último trimestre evitando los efectos secundarios fetales de dicha droga.
- Si existe falla a todos los manejos arriba mencionados, estará indicada la esplenectomía que idealmente se recomienda en el 2do trimestre.

Consideraciones especiales en el feto

- En promedio el 50% de los recién nacidos, nace con trombocitopenia variable, por paso de Inmunoglobulina G en forma pasiva.

Material protegido por derechos de autor

- Los indicadores prónosticos son: púrpura crónica + conteos plaquetarios bajos+ anticuerpos anti-plaquetarios positivos, juntos dan alto riesgo de trombocitopenia neonatal.
- Recuento plaquetario del producto es menor a 50.000, se prefiere cesárea a parto normal por el riesgo de cefalohematoma.
- La púrpura neonatal dura 12 semanas, amerita tratamiento si el conteo plaquetario es igual o menor a 50.000 plaquetas/mm³. Puede utilizarse el protocolo de: metilprednisolona sola, gamma-globulina hiperinmune sola, o si existe sangrado activo, el esquema combinado.
- El metabolito de la prednisona atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto mejora el conteo plaquetario fetal y materno. Su principal efecto secundario es la depresión adrenal (vigilar iono-grama y tensión arterial).

c. Trombocitopenia neonatal aloinmune (NAT)
Es una enfermedad rara, pero siempre debe tenerse en mente ya que la mitad de los recién nacidos nacen con hemorragia del sistema nervioso central. Consiste en una incompatibilidad antigénica muy parecida a la del Rh, ya que el mecanismo es similar pero dado por el paso de plaquetas fetales al sistema circulatorio materno, estimulando al siste-ma inmune de la madre para formar anticuerpos antiplaquetarios que a su vez pasan en forma pasiva al feto, causándole trombocitopenia severa. Tan solo el 2% de la población mundial es negativa para el antígeno PL-A, y el 98% es positiva, lo cual da un alto riesgo de trombocitopenia neonatal en todos los hijos.

La única forma de sospecharla es por el ante-cedente familiar de neonatos trombocitopénicos, hijos de hermanas. Aparece desde el primer emba-razo.

Diagnóstico

- Genotipo materno: PL-A2/PL-A2.
- Plasma materno con Inmunoglobulina G eleva-da.
- Plaquetas y plasma fetal con aumento de inmuno-globulina G.

El conteo plaquetario de la madre no se altera, sólo el del feto.

Tratamiento
- A la semana 24 de gestación cordocentesis: si tiene menos de 100.000 plaquetas/mm³, se inicia manejo a la madre con gammaglobulina hiperinmune 1 g x kg de peso semanal.
- Se repite cordocentesis a las 6 semanas, si continúa por debajo de 100.000 se adiciona prednisona oral , y continúa la gammaglobulina semanal.
- Si el conteo plaquetario es igual o menor de 50,000 al momento del parto, necesitará cesárea.

PROBLEMAS HEMORRÁGICOS EN OBSTETRICIA

La hemorragia durante el parto constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad materna, de aquí la importancia de la temprana identificación de las discracias sanguíneas en el embarazo.

Historia clínica

- Antecedentes familiares de discracia sanguínea.
- Antecedente personal de: equimosis, epistaxis, gingivorragia, hematuria, melena, poli-metrorragia, extracción dentaria con sangrado abundante, partos que hayan requerido transfusión de glóbu-los rojos.

Laboratorio
Si la historia familiar o personal es positiva, se debe realizar :

- Conteo plaquetario.
- Tiempo de protrombina (TP)
- Tiempo de tromboplastina parcial (TTP)
- Fibrinógeno
- Si todo lo anterior es normal: es válido realizar tiempo de sangría.

Interpretación de estudios de coagulación
Se mencionará en forma sencilla, en qué patologías se debe profundizar según parámetro alterado y se ahondará en las alteraciones más frecuentes.

- Conteo plaquetario menor de 150.000/mm³ (ver subtítulo trombocitopenia en embarazo).
- Tiempo de trombina (TT) prolongado:
  deficiencia congénita de factor VII
  deficiencia congénita o adquirida de factor II
- Tiempo de tromboplastina (TTP) prolongado:
  hemofilia adquirida/hemofilia en homocigota
  deficiencia congénita de factor XI
  deficiencia congénita de factor XII
  Enfermedad de von Willebrand tipo III

Material protegido por derechos de autor

normalización de tiempos de coagulación tarda 72 horas, por lo que en caso de existir sangrado activo o urgencia quirúrgica se debe utilizar plasma fresco congelado cuya respuesta es inmediata.

SÍNDROME DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Este síndrome está asociado a accidentes obstétricos bien definidos en la mujer embarazada:

- Embolismo de líquido amniótico
- Desprendimiento placentario
- Placenta previa
- Pre-eclampsia
- Eclampsia
- Síndrome de HELLP
- Feto muerto retenido
- Huevo muerto retenido
- Aborto

La coagulación intravascular diseminada , también se asocia a neoplasias de tipo ginecológico:

- Cáncer de ovario
- Cáncer uterino
- Cáncer de mama

A continuación se mencionará la fisiopatología, diagnóstico y manejo de las enfermedades más comunes.

Embolismo de líquido amniótico
Incidencia: se reportan desde 1 en 8.000 a 1 en 30.000 partos, constituye el 10% de las muertes maternas en los Estados Unidos, la mortalidad es del 80%, el 25% muere 1 hora post-parto.

Factores de riesgo: edad mayor de 40, multípara, contracciones uterinas intensas, cesárea, ruptura uterina, laceración cervical severa, muerte fetal intrauterina.

Fisiopatología: el líquido amniótico por sí mismo es una sustancia hiperviscosa que causa directamente microembolización pulmonar extensa, además activa al sistema procoagulante, convirtiendo al factor X en Xactivado que convierte la protrombina en trombina y ésta a su vez convierte el fibrinógeno a fibrina, causando microtrombos en la circulación sistémica y pulmonar. Al mismo tiempo activa la plasmina iniciándose la fibrinólisis severa que posteriormente se traducirá en hemorragia.

Cuadro clínico: durante el parto o en la primera hora post-parto: disnea, polipnea, cianosis periférica, cor pulmonale agudo, falla cardíaca, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica. La gasometría arterial revela disminución severa, falla en la capacidad de difusión y acidosis metabólica.

Tratamiento:

1- Tratar la falla respiratoria: vía aérea y ventilación mecánica.
2- Tratar el choque y falla cardíaca: vasopresores, digitálicos, hidratación y electrolitos, establecer vía central.
3- Tratar coagulación intravascular diseminada: heparina estándar o bajo peso molecular subcutánea, concetrado de antitrombina, evacuar el útero, útero contraído, glóbulos rojos, plasma, plaquetas a requerimiento.

Desprendimiento prematuro de placenta
Las enzimas liberadas del tejido placentario incluyen procoagulantes como el activador del plasminógeno tisular y material parecido a tromboplastina que se difunde en el sistema circulatorio materno activando la CID. Autolimitada al eliminar por completo el tejido placentario.

Feto muerto retenido
Aparece en promedio 5 semanas después de la muerte fetal cuando el tejido necrótico libera enzimas que activan los sistemas procoagulantes y fibrinolíticos. Asegurarse que no se complicó con sepsis, legrado, apoyo transfusional a necesidad.

Pre-eclampsia o eclampsia
Aparece en el tercer trimestre, primigestantes usualmente, hipertensión, proteinuria, edema, oliguria +/-, retensión de sodio, hiperreflexia(pre-eclampsia), convulsiones (eclampsia), coagulación intravascular diseminada . No es muy claro aun el mecanismo del daño endotelial que causa liberación de procoagulantes, pero éste desaparece al finalizar el embarazo. La coagulación intravascular severa aparece en el 10-15% de estas pacientes.

Síndrome de Hellp
Resulta de la isquemia placentaria que libera hacia

Material protegido por derechos de autor

Condiciones que promueven trombosis	Evitan trombosis
- Activacion de factor V,VII,VIII,IX,X, XII,VIIIR: Ag y fibrinógeno. - Depresión de la actividad fibrinolítica - Resistencia adquirida a la proteína C - Disminución de proteína S - Estasis venosa de las extremidades - Daño endotelial relacionado con el parto	Expansión del volumen plasmático. Disminución de factor XI y XIII

Tabla 32-6. *Cambios hemostáticos que ocurren durante el embarazo.*

es del 25%, mientras que en la deficiencia de proteína S el riesgo es post-parto en el 6.6% de las pacientes.

- Mutacion de el factor V de Leiden (resistencia a la proteína C activada): aunque los estudios han sido controversiales la mayoría de ellos comprueba que esta patología aumenta la frecuencia de trombosis venosa profunda en el embarazo.
- Síndrome de anticuerpo antifosfolípido (SAAF): en general el embarazo con SAAF se asocia con trombosis, pre-eclampsia y pérdida fetal. Múltiples estudios han reportado que el manejo con heparina estándar y dosis bajas de aspirina es más efectivo que el uso de aspirina sola; 28% desarrollan pre-eclampsia y el 22% de los neonatos, retardo del crecimiento (Tabla 32-7).

Riesgo bajo y moderado: 40 mg subcutáneos de enoxaparina al día, o 5000 de dalteparina o 5000 de nadroparina (con la que se tenga más experiencia).

Riesgo alto: la profilaxis se realiza con 40 mg subcutáneo de enoxaparina cada/12 horas, con esta dosis se alcanza una concetración de factor anti-X activado de 0.4-0.7 U/ml en 3 horas.

Nota: cuando el evento trombótico aparece durante el embarazo en curso, se debe manejar inicialmente

Riesgo	Pacientes	Manejo
Bajo	Historia familiar de TVP Deficiencia de proteína S Deficiencia de proteína C Factor V de Leiden heterocigoto	Profilaxis post-parto Heparina de bajo peso molecular.
Moderado	Factor V de Leiden homocigoto Paciente con trombofilia conocida y previo evento trombótico. Paciente con trombofilia conocida + abortos recurrentes, Pre-eclampsia ó HELLP.	Profilaxis con heparina de bajo peso molecular en parto y puerperio
Severo	Paciente con evento trombótico en embarazo en curso. Prótesis valvular cardíaca Deficiencia de antitromibina III Historia de trombosis de repetición	Dosis profilácticas altas de HBPM en embarazo y puerperio.

HELLP= hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, conteo plaquetario bajo.

Tabla 32-7. *Tromboprofilaxis en el embarazo.*

Material protegido por derechos de autor

con dosis de anticoagulación **terapéutica con** enoxaparina a dosis de **1mg x kg de peso/12 horas** durante un lapso **de 7-14 días** y **posteriormente** cambiar a la dosis **de** anticoagulación profiláctica mencionada en el esquema, de 40 mg de enoxaparina subcutánea /12 horas durante todo el embarazo y hasta 12 semanas **post-parto. Si la etiología es** hereditaria o irreversible **debe mantenerse la** anticoagulación indefinidamente con warfarina.

Heparina de bajo peso molecular en embarazo

- No atraviesa la barrera placentaria.
- La respuesta anticoagulante es más **predecible** que con la estándar.
- Estudios preliminares sugieren menos **riesgo de** osteoporosis y trombocitopenia.
- En la mayoría de **los** casos no es **necesaria la** monitorización **de** la actividad del **anti-Xa.**

LECTURAS RECOMENDADAS

Akesson A, Bjellerup P, Berglund M et al. Serum transferrin receptor **a specific markers** of **iron** deficiency in pregnancy. **J clin Nutr. 1999; 69:** 743.

Allen LH. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. Nutr **Rev 1997;** 5: 91-101.

Anderson SA: Guidelines for the assessment and management of iron **deficiency in women of** childbearing age. **Bethesda M.D center for** Food safety and **applied nutrition.1991.**

Aster RH. Gestational **Thrombocitopenia a** conservative **management. N Engl J Med.** 1990; 323: 264-266.

Batlley, Torea R et al. The problem of diagnosing von Willebrand Disease. J Intern Med. 1997. 242: 121-128.

Bergquist D. Pregnancy and venous thromboembolism. Acta Obstet Gynecol ScAND. 1983; 62: 449.

Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objetive criteria for diagnosis and management. Med Clin North Am. 1994. 78:511.

Bottold, Moore Ca, Khoury Mj, et al. Neural tube defect. N Engl J. 1999; 341: 1509.

Blount BC, Macl M. Folate deficiency causes, implications for cancer and neuronal damage. Proc Natl Adac USA 94. 1997; 3290.

Brenner B, Sarlg G, et al. Thrombophilic polymorphism are common in women with fetal loss. Thromb Hemost 82:6.1999.

Bick RL. Hematology problems in obstetrics, pregnancy and gynecology. Med Clin North Am. 2000; 14:5.

Burrows RF, Kelton Jg: Thrombocitopenia at delivery a prospective survey of 6715 cases, Am J Obstet Gynecol.1990; 162: 731-734.

Castle V, et al: Frecuency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. J pediat. 1986. 108: 749-755.

Chanarini, Macgibben BM, et al. Folic acid deficiency in pregnancy. Lancet 2:634.1959.

Evans P. Obstetric and gynecologic patients with von Willebrand disease. Obstetric Gynecol.38:37-43.1971.

Material protegido por derechos de autor

estomatocitosis, **78**
fragmentación mecánica, **68, 71**
hiperesplenismo, **72**
hemoglobinuria paroxística nocturna, 71
hemolisis, 37
extravascular, **57**
intravascular, 57
laboratorio, 56
secundaria a infecciones, **70**
signos de eritropoyesis acelerada, **58**
Anemia refractaria, 110
clasificación, 111
Angeítis leucocitoclástica,
Antígenos HLA, 186
Antígenos menores **de histocompatibilidad, 188**

B

Basófilos, 23
Bazo,
hiperesplenismo, 72

C

Cabot, anillos de, **19**
Célula hematopoyetica, **1**
Células sanguíneas
diferenciación, 2
maduración, 1
Chédiack-Higashi, **, 24**
Citoquinas, 2
Clasificación de Binet, **140**
Clostridium perfrigens, **anemia, 71**
Coagulación, 207
alteraciones adquiridas, **232**
consumo de factores, **237**
deficiencia vitamina K, 234
enfermedades hepáticas, 237
inhibidores patológicos, 243
pérdida de factores, **242**
alteraciones hereditarias de la, 243
hemofilia A, 244, 258
hemofilia B, 244, **258**
hemofilia C, 244
pruebas diagnósticas, 227
de consumo de protrombina, 231
sistema fibrinolítico, 223
tiempo de sangría, 228
tiempo de protrombina, 229
tiempo de trombina, **231**
tiempo de tromboplastina, 230
fisiología de la, 224
Coagulación intravascular diseminada, 238
causas, 240
Coombs prueba de, 64
Cuerpos de Heinz, 19
de Auer, 24
de Döhle, 24
de Howell-Jolly, 19
de Pappenheimer, 20

D

Deficiencias
de hierro
etiología, 32
pérdida de sangre, 33
sintomatología, 33
laboratorio, 35
del factor V, 243
del factor VII, 243
del factor X, 243
del factor XII, 243
del factor XIII, 243
de fibrinógeno, 243

E

Eliptocitosis, 77
Embarazo
deficiencia de ácido fólico, 284
deficiencia de hierro, 283
deficiencia de vitamina B12, 284
trombocitopenia, 286
Enfermedad de Hodgkin, 156
biología, 158
celularidad mixta, 160
clásica, 159
clásica rica en linfocitos, 160
clasificación, 159, 161
diagnóstico, 160
en pacientes VIH positivos, 166
etapificación, 161
tratamiento, 163
virus de Epstein Barr, 156
Enfermedad de pseudo von Willebrand, 289
Enfermedad de injerto contra huésped, 195
aguda, 195
crónica, 197
tratamiento, 199

Material protegido por derechos de autor

Eosinófilos, 23
Esplenomegalia, 11
Estomatocitosis hereditaria, 78
Extendido de sangre periférica, 228

F

Factores de coagulación, 210
nomenclatura, 211
Factor estimulante de la formación de colonias granulocíticas (CSF-GM), 9, 147
Factor tisular, 214
inhibidores de la coagulación, 215
Factor V, 212
Factor VIII, 212
Factor IX, 212
Factor X, 212
Factor XI, 213
Factor XIII, 214
Favismo, 210
Falla homeostática, 7
Fanconi, anemia, 85
Fibrinógeno, 214
Fibrinolisis, 223
Ferritina, 31
serica, 36
Folatos, 44
en los eritrocitos, 49
en suero, 49
deficiencia, 45
alcoholismo, 45
anemia hemolítica, 47
anticonceptivos orales, 48
anticonvulsivantes, 48
embarazo, 50
inhibidores de dihidrofolato reductasa, 48
malabsorción, 45
malnutrición, 45
metotrexate, 48
nutricional en los niños, 47
otros desórdenes intestinales, 46
pirimetamina, 48
tratamiento, 50
por drogas, 48
reacciones químicas, 44

G

Gasser, células, 24
Glóbulos rojos
morfología, 17
Granulocitos, 22
Grupos sanguíneos, 271
y transfusines, 271
nomenclatura Rh, 271
sistema ABO, 271
sistema HLA, 186, 193

H

Hellp, síndrome de, 270
Hematocito, 16
Hemofilias, 8, 258, 244
complicaciones, 266
tratamiento, 261
A, 262
B, 263
Hemoglobina, 14
enfermedad hemoglobina S-C, 89
enfermedad hemogloblina S, 90
Hemoglobinuria paroxística al frío, 66
Hemoglobinuria paroxística nocturna, 71
Hemograma, 14
Hemorragia,
en obstetricia, 288
deficiencia de folatos, 289
enfermedad de von Willebrand, 289
hemofilia adquirida, 289
paciente con tendencia a la, 223
Hemosiderina, 31
Hemostasia, 207
coagulación, sistema, 220
fase vascular, 207
plaquetaria, 208
de la coagulación, 210
mecanismos de acción plaquetario, 217
mecanismos de acción vasculares, 217
Hierro, 26
depósitos, 30
deficiencia en el embarazo, 283
ingestión,
metabolismo del, 26
sérico, 37
Hipercoagulabilidad, 251
en niños, 251
coagulación intravascular diseminada, 238
Hiperesplenismo, 72
HLA, sistema y trasplantes, 186
Howell.Jolly, cuerpos, 19

Material protegido por derechos de autor

I

Ictericia neonatal, **66**
Inhibidor C1, 215
Injerto contra huésped, **189, 195**
Inmunoglobulina, 168
Interferón alfa, 137

K

Kininógeno, 214

L

Leucemias agudas, **118**
aguda linfoblástica del **niño (LAL), 118**
diagnóstico, 119
factores pronósticos, **121**
tratamiento, 121
aguda linfoblástica **del adulto, 123**
clínica, 124
diagnóstico, 124
tratamiento, 124
agudas mieloblásticas del adulto, 126
clasificiación, 126
tratamiento, 128
linfoide crónica, 140
clasificación de Binet, 140
estadio clínico, **142**
diagnóstico, 140
epidemiología, **140**
tratamiento, 142
mieloide crónica, **135, 107**
clínica, 135
diagnóstico diferencial, **136**
laboratorio, 136
tratamiento, 137
Leucemia mielomonocitica crónica, 107
Leucocitos, 20
morfología de los, 22
Leucograma, 20, 21
fórmula leucocitaria, 21
Linfocitos, 23
ontogenia, de lsB, **167**
Linfocitos T, activación, **189**
Linfoma cutáneo
de células T, 201
condiciones premalignas, 203
micosis fungoides, **201**
variantes clínicas, 203
Linfoma no Hodgkin, 144, 148
agresividad baja, 151
agresividad intermedia, 151, 154
alta agresividad, 152
características clínicas,150
clasificación, 146
Burkitt,152
estadificación, 147
MALT, 151
linfoblástico, 153
monocitoide, 151
otros tipos de linfomas, 153
SIDA, 153
tratamiento, 153
Lisis tumoral, síndrome, 96
diagnóstico, 95
fisiopatología, 94
prevención, 96
tratamiento, 97

M

Macroglobulinemia de Waldestrõm, 173
Malaria, 70
Metabolismo del hierro, 26
Metaplasia mieloide, agnogénica, MMA, 103
Micosis fungoide, 201
Mielodisplasias, 108
clasificación, 110, 111
diseritropoyesis, 109
distrombopoyesis, 109
hallazgos clínicos, 111
hallazgos hematológicos, 109
tratamiento, 112
Mieloma múltiple, 167
diagnóstico, 170
etadificación, 171
incidencia, 169
manifestaciones clínicas, 169
tratamiento, 172
variantes, 172
indolente, 172
plasmocitoma solitario, 173
Monocitos, 23

N

Neutrófilos, valores normales, 22
Neutropenia, 113

Material protegido por derechos de autor

O

Organomegalias, 9

P

Paludismo, 70
Plaquetas, 208
  estructura, 208
  gránulos, 209
  mecanismos de acción, 210
  organelas, 209
  sistemas de membrana, 210
Policitemia, vera, 101
  cuadro clínico, 101
  diagnóstico, 102
  tratamiento, 103
Pre-kallikreína, 214
Problamas hematológicos en ginecología y obstetricia, 283
  coagulación intravascular, 290
  deficiencia de ácido fólico, 284
  deficiencia de hierro, 283
  deficiencia de vitamina B12, 284
  trombocitopenia, 286
  problemas hemorrágicos, 288
Proteína C, 216
Proteína S, 216
Protoporfirina eritrocítica (FEP), 37
Protrombina, 210
  prueba de consumo, 231
  tiempo de, 229
Púrpura, 255
  aguda o de la niñez, 255
  autoinmune, 287
  inmune refractaria, 257
  inmunológica, 255
  neonatal inmune, 288
  neonatal aloinmune, NAT, 288
  trombocitopénica en niños, 255

Q

Quimioterapia,
  en leucemias agudas, 118, 124, 131
  en leucemias crónicas, 137, 142
  en linfomas, 153, 205
  en Hodgkin, 163

S

Semiología de la sangre, 4
Siderofilina, 30
Síndrome,
  de coagulación intramuscular, 238
  en obstetricia, 290
  de hellp, 290
  de lisis tumoral, 94
  de vonWillebrand, 106
Síndromes mielodisplásicos, 108
  clasificación, 110
Síndromes mieloproliferativos, 101
  leucemia mieloide crónica, 107
  leucemia mielomonicitica, 107
  metaplasia mieloide, 103
  policitemia vera, 101
  trombocitopenia primaria, 105
Sistema de coagulación, 220
  cascada de la, 220
  esquema, 221
  regulación, 222
  sistema fibrinolítico, 223

T

Talasemias, 90
  distribución en poblaciones, 90
    betatalasemia mayor, 90
    betatalasemia menor, 90

    alfatalasemias, 91
Transfusión sanguínea, 271
  concentrado de glóbulos rojos, 271
    de plaquetas, 275
    de leucocitos, 279
    de plasma y sus derivados, 277
  crioprecipitado, 278
  derivados del plasma, 278
  glóbulos rojos congelados, 273
  glóbulos rojos lavados, 273
Terapia antitrombótica en el embarazao, 291
Tiempo de protrombina, 229
Tiempo de trombina, 231
Tiempo de tromboplastina parcial activado, 230
Tiempo de sangría, 228
Transferina, 30
Transplante hematopoyético, 185
Transplantes,

Material protegido por derechos de autor

estudio inmunológico, **191**
perpectivas193
inmunobiología, **185**
sistema HLA, 186
Trasplante de médula ósea **(TMO), 175**
alogénico, 176
autólogo, 177
Toma de injerto, 178
complicaciones, **178**
complicaciones del transplante, **178**
Transplante de sangre, **175**
Trombocitotemia primaria, **TP, 105**
Trombocitopenias, 8, **113**
primaria, 105
Trombofilia, 217
Trombograma, 24
Trombosis, 245, 251
deficiencia de proteína C, **247**
deficiencia de proteína **S, 248**
hereditaria, 246

U

Uremia,

V

Vasos sanguíneos, 7
Vitamina B_{12}, 52, 284
deficiencias en la dieta, 52
deficiencia en en embarazo, 284
Vitamina K, 234
agentes antibacterianos, 235
anticoagulantes orales,
deficiencia, 234
enfermedad hemorrágica del recién nacido, 235
laxantes, 235
obstrucción biliar, 235
síndrome de malabsorción, 235

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor

Material protegido por derechos de autor