

Hematología



Libro CTO de Medicina y Cirugía

REPÚBLICA

7^a
edición

DOMINICANA

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

© CTO EDITORIAL, S.L. 2023

Diseño: CTO Editorial

Maquetación: Cañizares Artes Gráficas

C/ Albarracín, 34 - 28037 Madrid

Tfno.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43

E-mail: ctoeditorial@ctoditorial.com

Página Web: www.grupocto.es

ISBN Obra completa: 978-84-19338-84-6

ISBN Hematología: 978-84-19338-69-3

Depósito Legal: M-4768-2023

Hematología



Libro CTO de Medicina y Cirugía

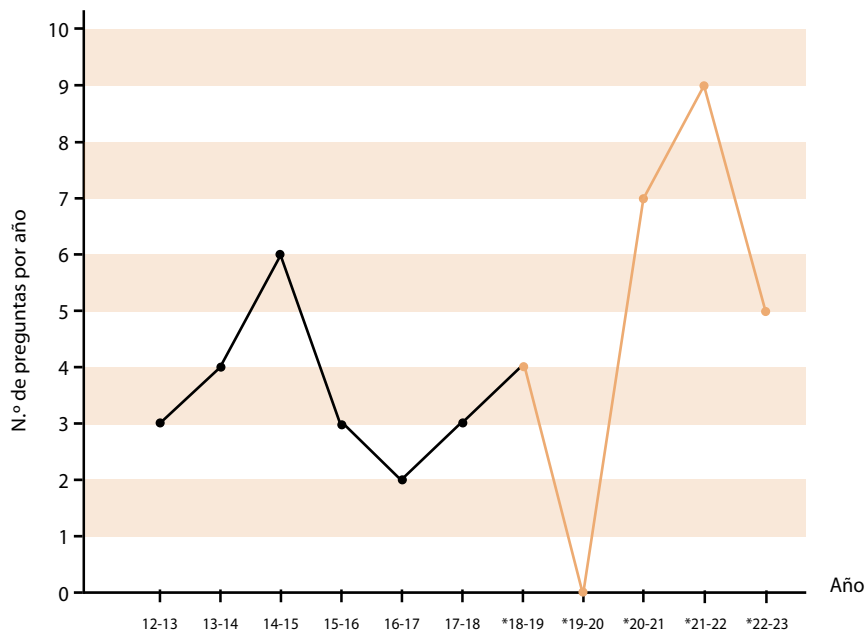
Coordinación editorial:

Ing. Raúl Díaz Vázquez
Dr. Francis Fajardo Martínez
Dra. Luiza Pamela Beato González
Dra. Aurelia Mayol González

Revisor:

Dr. Raynier Enrique González Jorge

1. Evolución del número de preguntas



CTO Medicina
ENURM

N.º medio
de preguntas*

5

(5%)

*Mediana de los últimos 5 años
(porcentaje sobre el total
de 100 preguntas)

2. Distribución temática de la asignatura

CTO Medicina
ENURM

TEMA	TÍTULO DE TEMA	12 13	13 14	14 15	15 16	16 17	17 18	18 19	19 20	20 21	21 22	22 23	TOTAL
5	Anemias hemolíticas	2	2	-	-	-	2	2	-	2	4	-	14
1	Introducción a la serie roja	-	-	3	-	1	-	-	-	-	-	1	5
2	Anemia ferropénica	-	1	1	-	-	-	-	-	4	1	1	8
4	Anemia megaloblástica	-	-	1	1	-	-	-	-	1	2	-	5
12	Alteraciones plaquetarias	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	2
13	Alteraciones de la coagulación	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-	4
15	Transfusiones sanguíneas	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	3
6	Anemia aplásica	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
14	Terapia anticoagulante	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Anexo	Valores basales	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
3	Anemia por enfermedad crónica o por mala utilización del hierro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
10	Procesos tumorales de la serie blanca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
11	Hemostasia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1

Aviso: las recomendaciones recogidas en estas hojas son sólo válidas para la preparación del ENURM, con análisis de los exámenes hasta la convocatoria 2023. La orientación del Curso CTO para el ENURM puede cambiar en años sucesivos, y CTO Dominicana SRL no se hace responsable de las consecuencias derivadas de estos cambios respecto a la forma correcta de preparar el examen ENURM.

Índice

01. Introducción a la serie roja.....	1	06. Anemia aplásica.....	20
1.1. Fisiología del eritrocito.....	1	6.1. Concepto.....	20
1.2. Concepto de anemia.....	2	6.2. Etiología.....	20
1.3. Síndrome anémico.....	3	6.3. Patogenia de la aplasia.....	21
1.4. Estudio de sangre periférica.....	3	6.4. Clínica.....	21
02. Anemia ferropénica.....	4	6.5. Criterios de gravedad de la aplasia.....	21
2.1. Metabolismo del hierro.....	4	6.6. Tratamiento.....	21
2.2. Etiopatogenia.....	4	07. Anemia sideroblástica.....	22
2.3. Clínica.....	5	7.1. Concepto.....	22
2.4. Diagnóstico.....	5	7.2. Etiología.....	22
2.5. Tratamiento.....	5	7.3. Patogenia.....	22
03. Anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro.....	7	7.4. Diagnóstico.....	22
3.1. Patogenia.....	7	7.5. Tratamiento.....	22
3.2. Diagnóstico.....	7	08. Síndromes mielodisplásicos.....	23
3.3. Tratamiento.....	7	8.1. Definición.....	23
04. Anemia megaloblástica.....	8	8.2. Epidemiología.....	23
4.1. Concepto y caracteres generales.....	8	8.3. Etiología.....	23
4.2. Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂	8	8.4. Clínica.....	23
4.3. Anemia perniciosa.....	9	8.5. Diagnóstico.....	23
4.4. Anemia por deficiencia de folato.....	10	8.6. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos.....	24
05. Anemias hemolíticas.....	12	8.7. Pronóstico.....	24
5.1. Generalidades.....	12	8.8. Tratamiento.....	24
5.2. Anemias hemolíticas congénitas.....	12	09. Síndromes mieloproliferativos crónicos.....	25
5.3. Anemias hemolíticas adquiridas.....	17	9.1. Concepto.....	25
5.4. Hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Marchiafava-Micheli.....	19	9.2. Clasificación.....	25
		9.3. Alteraciones genéticas recurrentes.....	25
		9.4. Policitemia <i>vera</i>	25
		9.5. Mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide o mielofibrosis agnogénica.....	27
		9.6. Trombocitosis o trombocitemia esencial.....	28
		9.7. Leucemia mieloide crónica (BCR/ABL1-positiva).....	28



10. Procesos tumorales de la serie blanca	30	14. Terapia anticoagulante.....	48
10.1. Síndromes linfoproliferativos crónicos.....	30	14.1. Heparina.....	48
10.2. Leucemias agudas.....	31	14.2. Anticoagulantes orales.....	48
10.3. Linfomas.....	34	14.3. Tratamiento antiagregante plaquetario.....	49
10.4. Neoplasias de células plasmáticas.....	37		
11. Hemostasia.....	39	15. Transfusiones sanguíneas	50
11.1. Hemostasia primaria	39	15.1. Grupos sanguíneos.....	50
11.2. Hemostasia secundaria	39	15.2. Transfusiones sanguíneas.....	50
11.3. Sistema de la fibrinólisis.....	41	15.3. Complicaciones transfusionales	51
12. Alteraciones plaquetarias.....	43	16. Anexo: valores basales.....	52
12.1. Trombopenia o trombocitopenia	43	Conceptos clave.....	53
12.2. Trombocitopatías	44	Preguntas ENURM 21, 22 y 23.....	56
12.3. Otras enfermedades de la hemostasia primaria	45	Bibliografía.....	58
13. Alteraciones de la coagulación.....	46		
13.1. Hemofilia A.....	46		
13.2. Trastornos congénitos protrombóticos	46		
13.3. Síndromes de coagulación intravascular diseminada.....	47		

Introducción a la serie roja

1.1. Fisiología del eritrocito

Eritropoyesis (formación de hematíes)

Los eritrocitos, al igual que el resto de las células de la sangre, proceden de una célula indiferenciada (célula madre o primitiva pluripotencial). El progenitor eritroide más primitivo que se ha cultivado es el denominado unidad formadora de colonias tempranas eritroides (UFCTe). Tras ella se produce otra más madura, la unidad formadora de colonias eritroides (UFCE). Ambas son sensibles a la eritropoyetina y a otros factores de crecimiento (ENURM, 17-5).

Luego se diferencian en proeritroblastos, normoblastos, reticulocitos (tras eliminar el núcleo) y eritrocitos. Este proceso ocurre en el adulto en la médula ósea. En el feto se produce en el hígado, el bazo y la médula ósea a partir del cuarto mes (Figura 1.1) (ENURM, 15-17).

Incorporación de la hemoglobina

Para cumplir su función transportadora de oxígeno, los eritrocitos necesitan incorporar hemoglobina a su citoplasma (ENURM, 15-15).

Para ello van acumulando cadenas de globina progresivamente desde el estado de proeritroblasto.

Además necesitan sintetizar el grupo hemo, donde está incorporado el hierro (cada hemoglobina tiene cuatro grupos hemo y cuatro cadenas de globina). En los hematíes normales del adulto la hemoglobina A constituye el 97%, casi un 3% de hemoglobina A₂ y menos de un 1% de hemoglobina fetal o F.

Metabolismo del eritrocito

El hematíe obtiene el ATP para hacer funcionar la Na⁺/K⁺ ATPasa y mantenimiento/repación de su membrana mediante la glucólisis o vía de Embden-Meyerhof, no por el ciclo de Krebs, ya que carece de mitocondrias.

Además, por este ciclo, se produce NADPH, para evitar que el hierro ferroso (Fe⁺²) se convierta en férrico (Fe⁺³), que daría lugar a un compuesto llamado metahemoglobina que cede con dificultad el oxígeno a los tejidos. De la misma manera, mediante este ciclo se forma 2,3 DPG, que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, cediendo con mayor facilidad el mismo a los tejidos.

Eritrocateresis

Los hematíes tienen una vida media aproximada de unos 120 días. Es posible que su muerte fisiológica se deba a una alteración de la membrana, en concreto su flexibilidad, que les impide atravesar los estrechos canales de la microcirculación del bazo.

El bazo, además de eliminar los eritrocitos defectuosos, tiene otras funciones, entre las que cabe destacar el secuestro de parte de los hematíes normales y de las plaquetas, la posibilidad de una hematopoyesis extramedular, la eliminación de microorganismos y la regulación de la circulación portal.

Catabolismo de la hemoglobina

(ENURM, 22-65b; 21-16)

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

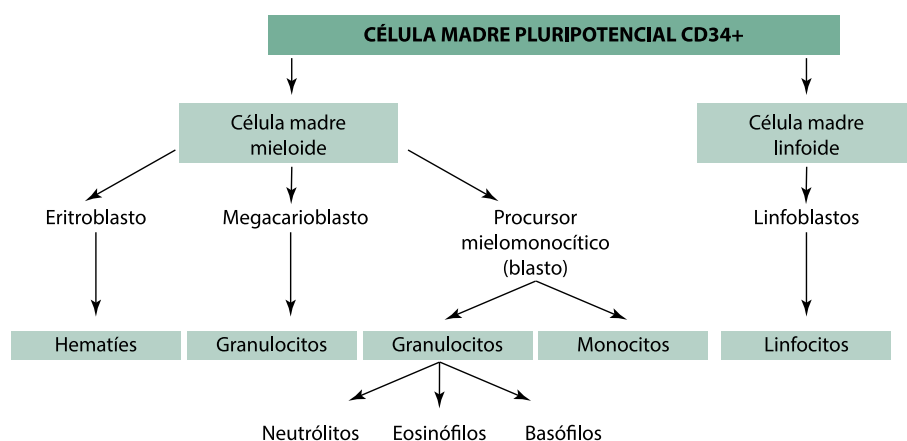


Figura 1.1. Hematopoyesis

1.2. Concepto de anemia

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

Volumen corpuscular medio del hematíe (VCM)

Según el tamaño del hematíe, las anemias se dividen en microcíticas (< 80 fL), normocíticas (= 80-100 fL) o macrocíticas (> 100 fL) (Tabla 1.1 y Figura 1.2).

- Anemias microcíticas. Se suelen acompañar de hipocromía, ya que el tamaño del hematíe se encuentra reducido en aquellos casos en los que disminuye la cantidad de hemoglobina (cromía). Ya que la hemoglobina está constituida por una mezcla de hierro, cadenas de globina y pigmento hemo, las enfermedades en las que se produce alteración de alguno de estos componentes, en general, presentan un tamaño pequeño.
La causa más frecuente de microcitosis es la ferropenia, pero la anemia de enfermedad crónica, a pesar de que habitualmente es normocítica, puede ser microcítica, al igual que las talasemias, las anemias sideroblásticas hereditarias y la intoxicación por plomo.
- Anemias normocíticas. La causa más frecuente es la denominada anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro (esta anemia ocasionalmente puede ser microcítica).
- Anemias macrocíticas. La mayoría de las anemias macrocíticas son megaloblásticas. No se debe confundir el concepto de macrocitosis, tamaño grande del hematíe, con el de megaloblastosis, tamaño grande de precursores hematológicos en la médula ósea.

Por supuesto, todas las anemias megaloblásticas son macrocíticas, pero no todas las anemias macrocíticas son de causa megaloblástica.

Las anemias secundarias a tratamiento quimioterápico, la aplasia de médula ósea, el hipotiroidismo, la hepatopatía crónica, los síndromes mielodisplásicos y las anemias sideroblásticas adquiridas pueden tener un tamaño grande del hematíe.

También durante la hemólisis o en un sangrado agudo, la respuesta reticulocitaria puede simular una macrocitosis (ya que los reticulocitos son células de mayor tamaño que los hematíes)

Microcíticas VCM < 80 fL	Disminución superficie de membrana	Esferocitosis hereditaria (CHCM normal)
		Anemia ferropénica
		Anemia de trastorno crónico (ocasional)
Normocíticas VCM = 80-100 fL	Disminución contenido del hematíe	Alteración del grupo hemo (sideroblásticas)
		Alteraciones en la globina (talasemias)
Macrocíticas VCM > 100 fL		Anemia de trastorno crónico
		Anemia hemolítica sin reticulocitos
	Disminución contenido del hematíe	Sangrado activo (ENURM, 15-6)
		Anemia hemolítica con reticulocitos
	Disminución de B ₁₂ y ácido fólico	Anemia megaloblástica
	Otras	Aplasia, SMD
		Hipotiroidismo, hepatopatía

Tabla 1.1. Anemias en función del VCM del hematíe

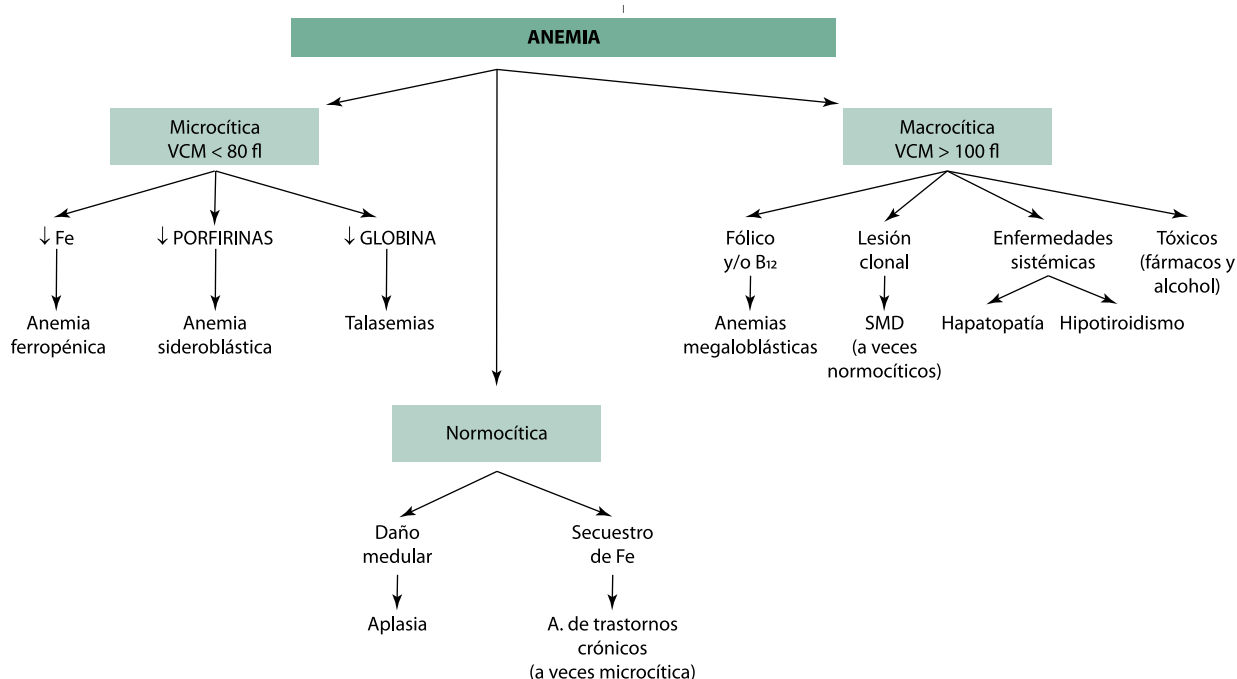


Figura 1.2. Clasificación de anemia atendiendo al VCM



Reticulocitos

Los reticulocitos son los precursores de los hematíes, que en condiciones normales se encuentran en médula ósea. El porcentaje de reticulocitos en sangre periférica con respecto al total de hematíes no debe ser superior del 1-2%. Una medida más exacta es el índice reticulocitario ($IC = \% \text{ reticulocitos} \times [\text{hematocrito paciente} / \text{hematocrito normal}] / 2$), cuyo valor es igual a 1.

Para hacer un diagnóstico diferencial es muy útil distinguir entre anemias con número de reticulocitos alto o bajo (Tabla 1.2):

- Las anemias que presentan elevación en el número de reticulocitos reciben el nombre de **anemias regenerativas**, y el prototipo de dichas anemias es la hemólisis o el sangrado agudo.
- Las anemias que no elevan el número de reticulocitos en la sangre o lo presentan descendido reciben el nombre de anemias **hiporregenerativas**, y el prototipo es la aplasia medular. Traducen un fallo en la eritropoyesis, bien sea por fallo medular o por déficit de los elementos necesarios para sintetizar hematíes (trastorno carencial).

Elevados	Anemias regenerativas	Hemólisis
		Sangrado agudo
No elevados (disminuidos o normales)	Anemias hiporregenerativas	Aplasia medular
		Déficit de Fe
		Déficit de B ₁₂ o ácido fólico

Tabla 1.2. Anemias en función de los reticulocitos RN (1-2% o 40-90 x 10³/mm³)

1.3. Síndrome anémico (Figura 1.3)

La sintomatología de la anemia se debe fundamentalmente a la inadecuada oxigenación de los tejidos.

Así, se manifiesta como astenia, fatiga muscular, calambres, sensación de piernas pesadas, etc.

Por otra parte, la falta de aporte de oxígeno al sistema cardiovascular puede tener como consecuencia la presencia de taquicardia, soplos sistólicos funcionales, disnea y angina de pecho.

A nivel neurológico puede manifestarse como cefalea, vértigo, sensación de inestabilidad, acufeno, midesopsias, irritabilidad, etc.

La disminución de la hemoglobina se traduce en una palidez de piel y mucosas (ENURM, 08-22).

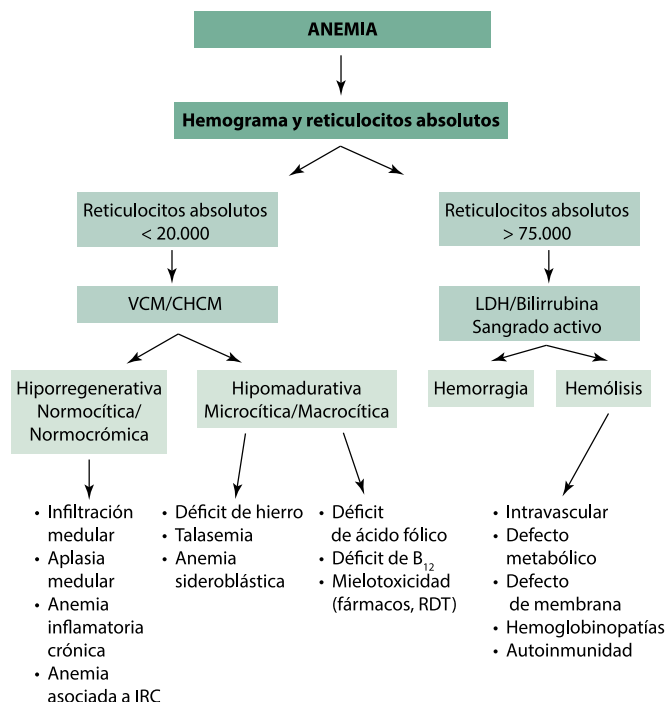


Figura 1.3. Clasificación de las anemias

1.4. Estudio de sangre periférica

Se trata del estudio de la morfología de las células sanguíneas; no solo de la serie roja, sino también del resto de series. Ejemplos de los hallazgos en la extensión de la sangre periférica y su relación con algunas enfermedades serían las siguientes:

- Rouleaux; disproteinemias (p. ej. mieloma múltiple).
- Acanocitos: insuficiencia renal, hepatopatías.
- Dacriocitos (en lágrima): mieloptisis.
- Dianocitos: ictericia obstructiva, hemoglobinopatías.
- Punteado basófilo prominente: talasemias, intoxicación por plomo, anemias sideroblásticas.
- Esferocitos: esferocitosis hereditaria o hemólisis autoinmune.
- Esquistocitos (hematíes fragmentados): hemólisis traumática.
- Cuerpos de Heinz: esplenectomizados, desnaturalización de la hemoglobina por déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías.
- Cuerpos de Howel-Jolly: hipoesplenismo.

Preguntas ENURM

→ ENURM 2023: 18

→ ENURM 2022: 65b

→ ENURM 2021: 16

→ ENURM 2017: 5

→ ENURM 2015: 6, 15, 17

→ ENURM 2008: 22

Anemia ferropénica



Es aquella anemia debida a déficit de hierro. Es importante tener en cuenta que la ferropenia es la causa más frecuente de anemia, sin embargo, no todos los pacientes con ferropenia llegan a desarrollar anemia (ENURM, 14-71).

2.1. Metabolismo del hierro

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

La pérdida diaria de hierro es de alrededor de 1 mg, como consecuencia de la descamación de las células del epitelio gastrointestinal, genitourinario y piel.

En situaciones como la menstruación, el embarazo y la lactancia, la pérdida de hierro se incrementa, por lo que los requerimientos en esa época se duplican (Figura 2.1).

La ingesta diaria de hierro en el alimento es de 10 a 30 mg, de los que se absorben aproximadamente 1 mg en duodeno, yeyuno proximal y yeyuno medio. El hierro que se encuentra en los alimentos se presenta mayormente en su forma férrica (Fe^{3+}) y por acción del ácido clorhídrico del estómago pasa a su forma reducida, hierro ferroso (Fe^{2+}), que es la forma química soluble capaz de atravesar la membrana de la mucosa intestinal (ENURM, 15-10).

La absorción de hierro depende de los depósitos del mismo y de la solubilidad (mayor en forma hémica). Se incrementa por la acción del ácido gástrico, ácido ascórbico y citrato, y disminuye por los fitatos y cereales de la dieta.

Una vez que es absorbido, el hierro es transportado en la sangre a través de la transferrina en forma férrica (la absorción se realiza en forma ferrosa o reducida).

La capacidad ligadora del hierro de la transferrina es de aproximadamente el 33%. Esto quiere decir que una de cada tres moléculas de transferrina transporta hierro en un momento determinado.

Una mínima cantidad se transporta en plasma por la acción de la ferritina, que presenta muy buena correlación con los almacenes de hierro del organismo.

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

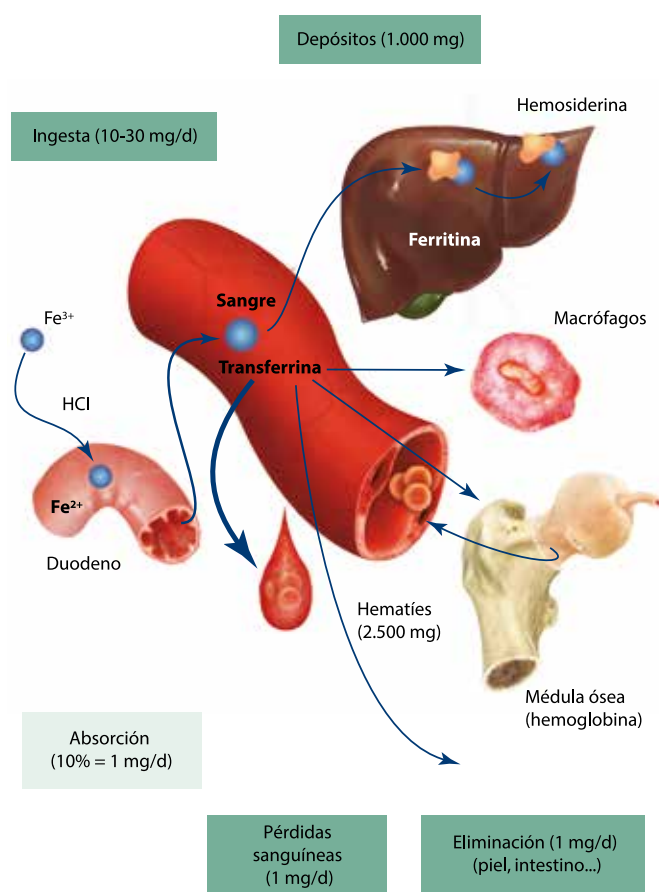


Figura 2.1. Metabolismo del hierro

2.2. Etiopatogenia

Existen cuatro grupos etiopatogénicos principales:

- **Disminución de aporte de hierro:** se debe a una dieta inadecuada. Los alimentos más ricos en hierro son la carne, vísceras, espinacas, acelgas y legumbres. Hay que prestar especial atención a la dieta de niños y adolescentes.



Recuerda

→ La leche y los cereales son pobres en hierro.

- **Disminución de absorción:** aclorhidria (ojo a los inhibidores de la bomba de protones), cirugía gástrica, enfermedad celíaca.
- **Incremento de pérdidas de hierro:** gastrointestinal con sangrado crónico (es la causa más frecuente en el varón). Menstruación y pérdidas ginecológicas (es la causa habitual en las mujeres) (ENURM, 21-13a).
- **Incremento en las necesidades:** en el embarazo, adolescencia, lactancia (ENURM, 09-71).

2.3. Clínica

Se pueden encontrar los síntomas propios del síndrome anémico, a los que se suman los propios del síndrome ferropénico:

- Cambios en el epitelio: en la piel se observa caída de pelo, uñas frágiles y con estrías; en los ojos se pueden ver las escleras azules; en la boca estomatitis angular, glositis, rágades bucales; en la nariz ocrea (atrofia crónica de la mucosa nasal); en el esófago disfagia, síndrome de Plummer-Vinson por membranas postcricoides; en el estómago puede producir gastritis atrófica (ENURM, 22-21b).
- Por otra parte, puede dar lugar a clínica neurológica con irritabilidad, sobre todo en niños.

2.4. Diagnóstico (ENURM, 22-65b; 21-52)

Es una anemia característicamente microcítica (disminución de VCM) e hipocroma (disminución de HCM, CHCM). Es una anemia arregenerativa, con reticulocitos bajos.

Entre las alteraciones de laboratorio se objetivan: disminución de sideremia, incremento de la concentración de transferrina del suero (también denominada capacidad ligadora de hierro) y disminución de la saturación de transferrina, además de una disminución de la ferritina sérica y de la Hb A₂.

El descenso de la ferritina sérica es la primera alteración analítica que aparece y el mejor parámetro a la hora de detectar ferropenia, después de la biopsia de médula ósea, que en raras ocasiones es necesaria para el diagnóstico.

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

Otros parámetros que también se alteran en la ferropenia son: protoporfirina libre del hematíe, que se encuentra incrementada como consecuencia de un exceso relativo de protoporfirina al descender el hierro, y el IDH, que se encuentra incrementado (índice de distribución de hematíes, que es una medida de la anisocitosis o variación del tamaño de los hematíes).

El IDH se encuentra incrementado en la ferropenia, a diferencia de la talasemia, donde su valor es normal. Aunque no es habitual la necesidad de realizar estudio de médula ósea en la ferropenia, en caso de realizarse, se encontraría una disminución o ausencia de los depósitos de hierro. Ver diagnóstico diferencial en **Figura 2.2** y **Tabla 2.1**.

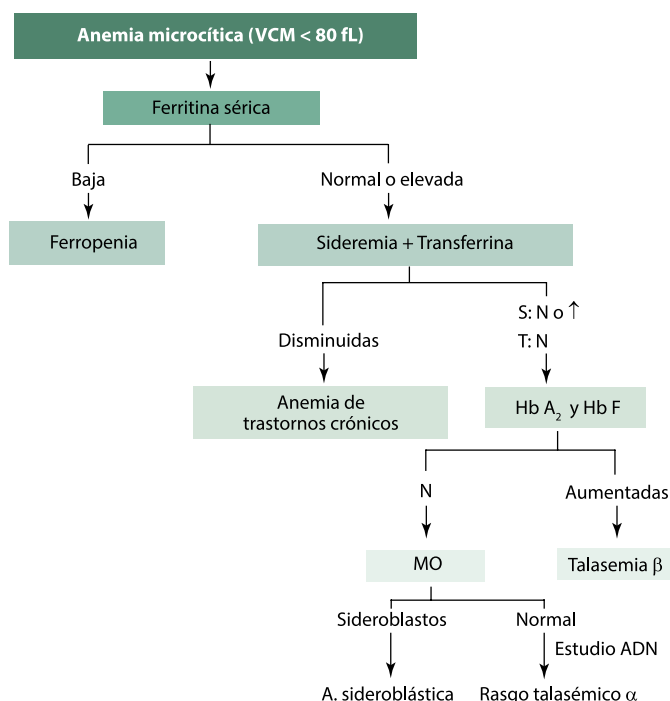


Figura 2.2. Algoritmo diagnóstico de las anemias microcíticas

Además del diagnóstico de ferropenia, es necesaria la realización del diagnóstico etiológico, que, como ya se ha comentado, suele ser la pérdida crónica de sangre en aparato genital femenino o tubo digestivo (completar con panendoscopia oral y colonoscopia).

2.5. Tratamiento

El tratamiento de la ferropenia tiene como objetivo corregir el déficit de hierro. Para ello se administra hierro oral, 100-200 mg/día en forma de sal ferrosa (para facilitar su absorción), que debe mantenerse hasta que se normalicen los depósitos de hierro, que podemos medir por la ferritina sérica (entre 20 y 200 µg/ml), lo que ocurre de 3 a 6 meses después de corregir la anemia.

La sal de hierro debe administrarse en ayunas y puede favorecerse su absorción si se da junto a zumo de naranja, ya que posee ácido ascórbico.

El efecto adverso más común es la intolerancia gástrica, que en ocasiones obliga al tratamiento parenteral. Si se lleva a cabo una colonoscopia, debe de suspenderse el tratamiento 10 días antes de la realización de la prueba (ENURM, 23-16).

El primer signo de reposición de hierro suele ser un aumento en el número de reticulocitos, que suele presentarse a los 8-10 días de haber comenzado el tratamiento.

	Ferropenia	Anemia trastornos crónicos	Anemia sideroblástica	Rasgo talasemia β	Rasgo talasemia α
Hematíes (4,15-4,9 x 10 ⁶ /mm ³)	↓	↓	↓	No ↓	No ↓
Hemoglobina (H 13-18 mg/dl) (H 12-16 mg/dl)	↓	↓	↓	No ↓	No ↓
Hierro sérico (50-150 µg/dl)	↓	↓	↑	N	N
Ferritina (50-200 µg/l)	↓	↑	↑	N	N
Hierro en médula ósea	↓	↑	↑	↑	↑
Transferrina (TIBC) (250-370 µg/dl)	↑	↓	N	N	N
Saturación transferrina (30-50%)	↓	No ↓	↑	N	N
Protoporfirina libre eritrocitaria (30-50 µg/dl)	↑	↑	N	N	N
Hemoglobina A2 (2%)	↓	N	↓	↑	N
IDH	↑	N	↑	N	N
CHCM (33±3%) HCM (32±2 pg)	↓ ↓	No ↓ No ↓	No ↓ No ↓	No ↓ ↓	No ↓ ↓
VCM (80-100 fL)	Microcitosis ↓	No ↓	No ↑ o ↓	Microcitosis ↓	Microcitosis ↓

Tabla 2.1. Diagnóstico diferencial de las anemias (ENURM, 22-74b)

Dicho tratamiento es necesario también en otras circunstancias, como la ausencia de absorción oral, la pérdida del hierro a velocidad superior a la reposición por vía oral o la enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca. Existen situaciones en las que es necesaria la profilaxis con hierro, como el embarazo y el tratamiento con eritropoyetina.

Preguntas ENURM

- ENURM 2023: 16
- ENURM 2022: 21b, 65b, 74b
- ENURM 2021: 13a, 52
- ENURM 2015: 10
- ENURM 2014: 71
- ENURM 2009: 71

Anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro



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

3.1. Patogenia

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

Este efecto parece mediado fundamentalmente por la hepcidina, un reactante de síntesis hepática que también disminuye la absorción intestinal de hierro.

Otros mecanismos complementarios a la anemia en dichas enfermedades serían una disminución de la vida media del hematíe y una inadecuada respuesta de la médula ósea, como consecuencia de una disminución de la eritropoyesis por la acción de sustancias producidas en situaciones de enfermedades crónicas, tales como el interferón y el factor de necrosis tumoral.

3.2. Diagnóstico (ENURM, 22-74b)

Como hemos dicho se trata normalmente de una anemia normocítica y normocrómica.; pero a veces es microcítica e hipocroma, por lo que es necesario hacer un diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica (Tabla 3.1). En ambas existe disminución de la sideremia. Se diferencian en que en la anemia de trastornos crónicos hay una disminución de la concentración de transferrina y una saturación de transferrina que puede estar normal o disminuida. El hierro en los

depósitos está aumentado, lo cual podemos demostrarlo mediante la determinación de ferritina sérica, que está alta. También se puede demostrar en estudio de médula ósea.

Por tanto, en el diagnóstico diferencial de ferropenia y anemia de trastornos crónicos:

- Una transferrina elevada y una ferritina disminuida sugieren ferropenia.
- Una transferrina no aumentada y una ferritina sérica incrementada sugieren anemia de enfermedad crónica.

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

Tabla 3.1. Diagnóstico diferencial entre ferropenia y anemia por enfermedad crónica

3.3. Tratamiento

Debe ser el de la enfermedad asociada (procesos inflamatorios, infecciones crónicas, procesos tumorales). Ocasionalmente, se han utilizado hierro intravenoso y promotores de la eritropoyesis. Se encuentran en estudio anticuerpos anti-hepcidina.

Preguntas ENURM

→ ENURM 2022: 74b

Anemia megaloblástica (Figura 4.1)



4.1. Concepto y caracteres generales

Las anemias megaloblásticas se deben a una alteración en la maduración de los eritroblastos, como consecuencia de una anomalía en la síntesis de ADN. Las más comunes son las causadas por deficiencia de folato o vitamina B₁₂, ya que ambos participan en una reacción necesaria para la síntesis de ADN (**ENURM, 21-7a**).

Es la segunda causa de anemia, tras la ferropenia.

Etiopatogenia (**ENURM, 21-7**)

Las anemias megaloblásticas causadas por una deficiencia de vitamina B₁₂ y/o folato tienen en común un déficit en la síntesis de ADN, ya que ambos compuestos participan en una reacción fundamental para la síntesis de ADN, la formación de timidilato a partir de uridilato.

Tanto el déficit de folato como de B₁₂ produce un aumento de homocisteína. Por otro lado, la vitamina B₁₂ actúa como coenzima de la Metilmalonil-CoA mutada, implicada en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, por lo que su deficiencia producirá también acúmulo de ácido metilmalónico.

Como consecuencia de la disminución de velocidad de síntesis de ADN, se produce una multiplicación celular lenta persistiendo un desarrollo citoplasmático normal. Se produce una asincronía madurativa de núcleo y citoplasma, que tiene como consecuencia un núcleo inmaduro y un citoplasma maduro que contiene hemoglobina adecuada. Esto da lugar a megaloblastos, células de mayor tamaño, que se destruyen en médula ósea.

Se produce por tanto una eritropoyesis ineficaz, ya que la celularidad medular está aumentada pero la producción de eritrocitos está disminuida, por destrucción de los precursores. Como el trastorno se debe a alteración en la síntesis de ADN, también se afectan las otras series hematológicas, siendo frecuente la pancitopenia.

Hallazgos en sangre periférica y médula ósea

A. Sangre periférica (SP)

- En la extensión de SP: se visualizan hematíes de gran tamaño (**ENURM, 22-8a**) (macroovalocitos, con un aumento de VCM y

también del HCM), neutrófilos hipersegmentados que se normosegmentan con el tratamiento.

Los reticulocitos no se encuentran elevados en el momento del diagnóstico, pero sí tras instaurar tratamiento en la fase de recuperación.

Hay que tener en cuenta que, además de la anemia megaloblástica, otros trastornos, como los síndromes mielodisplásicos, la aplasia o el hipotiroidismo, pueden ocasionar anemia macrocítica. Los reticulocitos no se encuentran aumentados en el momento del diagnóstico, pero sí tras instaurar tratamiento en la fase de recuperación.

- En la bioquímica sérica: se observa elevación de LDH sérica, al igual que en las hemólisis, como consecuencia de la destrucción de las células hematopoyéticas en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz).

B. Médula ósea

Además de un crecimiento en el tamaño de los precursores hematopoyéticos (maduración megaloblástica), se produce un aumento de la población mielopoyética y hematopoyética, a consecuencia del retardo en la división celular.

4.2. Anemia por deficiencia de vitamina B₁₂

Metabolismo

La vitamina B₁₂ o cobalamina se encuentra fundamentalmente en alimentos de origen animal, y es necesario adquirirla mediante la dieta, ya que los humanos no pueden sintetizarla. En condiciones normales se almacena en grandes cantidades en el hígado, siendo necesarios años para que se agoten los depósitos.

Cuando se ingiere cobalamina, en el estómago se une a proteínas sintetizadas por la mucosa (haptocorrina) formando un complejo, que en el duodeno se separa mediante la acción de enzimas pancreáticas. Cuando la cobalamina queda libre se une al factor intrínseco (se han descrito anticuerpos contra dicho receptor), y se transportan a lo largo del yeyuno hasta llegar al íleon donde se produce la absorción mediante la unión a receptores específicos. De ahí se produce el paso a la sangre, del cual el 80% irá transportado mediante la transcobalamina I y el 20% unido a la transcobalamina II.



Etiología

- **Disminución de la ingesta:** dietas vegetarianas estrictas.
- **Disminución de la absorción:**
 - Deficiencia de factor intrínseco: gastrectomía, anemia perniciosa (causa más frecuente de malabsorción de vitamina B₁₂).
 - Alteración intestinal, sobre todo del íleon terminal: esprue tropical, enfermedad celíaca, enteritis regional, resección intestinal, neoplasias y procesos granulomatosos, enfermedad de Whipple: infección por *Tropheryma whippelii*.
 - Bacterias y parásitos que consumen cobalamina (síndrome del "asa ciega": sobrecrecimiento bacteriano, infestación por *Diphyllobothrium batum*: cestodo que se encuentra en el pescado).
 - Deficiencia de receptores ileales para factor intrínseco.
 - Insuficiencia pancreática exocrina: déficit o inactivación de proteasas pancreáticas.
 - Fármacos (biguanidas, anti-H₂, colchicina, neomicina, ácido paminosalicílico, anticonceptivos, alcohol, colestiramina, isoniácida, IBP).
- **Alteración en la utilización:** inactivación de la vitamina B₁₂ de almacén mediante el óxido nítrico de la anestesia.
- **Aumento de los requerimientos:** en embarazo, anemias hemolíticas, procesos linfoproliferativos, hipertiroidismo, etc.

Clínica

Además de las citadas alteraciones hematológicas, que dan lugar a síndrome anémico y afectan no solamente a la serie roja, sino también al resto de las series hematopoyéticas, se objetivan otros trastornos propios del déficit de vitamina B₁₂.

- Alteraciones digestivas: glositis atrófica de Hunter y malabsorción por afectación de la mucosa intestinal.
- Alteraciones neurológicas: motivadas por alteración en la mielinización, ya que la vitamina B₁₂ participa en la formación de una sustancia imprescindible para la formación de mielina (la sadenosilmetionina). Las más frecuentes son las polineuropatías, pero la más característica es la denominada degeneración combinada subaguda medular, en donde se producen alteraciones en los cordones laterales y posteriores de la médula espinal, manifestadas por alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva. En fases avanzadas, se puede ocasionar demencia (descartar siempre la deficiencia de cobalamina en personas con demencia, ya que, tratadas precozmente, pueden mejorar, al igual que en la demencia provocada por hipotiroidismo).

Cuando hay deficiencia de cobalamina, la médula ósea y el sistema nervioso compiten entre sí para aprovechar la escasa vitamina. Por ello, característicamente, las alteraciones neurológicas no siempre se presentan con alteraciones hematológicas, e incluso los trastornos neurológicos más graves se suelen ver en pacientes con anemias poco importantes.

Diagnóstico (ENURM, 22-3c)

Existe una anemia arregenerativa con VCM elevado, trombopenia y leucopenia.

En la extensión de sangre periférica se pueden observar neutrófilos hipersegmentados.

Existe aumento de LDH y bilirrubina indirecta, por la eritropoyesis ineficaz y destrucción de eritroblastos.

En médula ósea se pueden observar los megaloblastos.

El diagnóstico de déficit de B₁₂ se hace mediante determinación de la concentración sérica (aunque no siempre está disminuida).

Para diferenciarlo del déficit de ácido fólico se puede hacer una determinación urinaria de ácido metilmalónico, que se encuentra elevado en el déficit de B₁₂ pero no en el de fólico. En sangre están elevados homocisteína y ácido metilmalónico.

Tratamiento

- Tratamiento de la causa subyacente.
- Administración de vitamina B₁₂ (intramuscular). Se produce una respuesta reticulocitaria rápida al cuarto o quinto día con normalización de los parámetros en 1-1,5 meses. Es aconsejable la administración de ácido fólico, ya que la deficiencia de cobalamina ocasiona a su vez un déficit intracelular de folato.

4.3. Anemia perniciosa (ENURM, 16-2)

La anemia perniciosa (o enfermedad de Addison-Biermer) es una de las causas más frecuentes de malabsorción de vitamina B₁₂, debida a atrofia crónica de la mucosa oxíntica gástrica (células parietales), de origen autoinmunitario que conduce a una ausencia de secreción de factor intrínseco y HCl.

Suele aparecer en mayores 60 años aunque existe una variante entre los 10-20 años (anemia perniciosa juvenil). Es más frecuente en razas del norte de Europa y afroamericanos. Presenta agrupación familiar.

Etiopatogenia

Se produce una destrucción de las células parietales gástricas de origen autoinmune, objetivándose en el suero del 90% de los pacientes anticuerpos IgG contra células parietales y Ac contra el FI (más específicos) en un 60%. Por ello se asocia a otros trastornos autoinmunitarios, sobre todo tiroideos.

Clínica

Además de la sintomatología propia de déficit de B₁₂ se dan síntomas propios de la enfermedad, como disminución de la absorción de hierro debida a aclorhidria y clínica de los posibles trastornos autoinmunes relacionados (ENURM, 08-66).

La anemia perniciosa es un factor de riesgo para desarrollar adenocarcinoma gástrico por lo que se debe de vigilar estrechamente a estos pacientes para lograr una detección precoz.

Diagnóstico (ENURM, 22-3c)

- El mismo que para la deficiencia de cobalamina.
- Determinación de anticuerpos anti-célula parietal gástrica y anti-factor intrínseco.
- La prueba de Schilling ha quedado obsoleta para el diagnóstico
- Endoscopia con biopsia de mucosa gástrica. La anemia perniciosa es un proceso premaligno, por lo que es necesario el seguimiento del paciente para el diagnóstico precoz de cáncer gástrico, mediante endoscopias periódicas.

Tratamiento

Administración de vitamina B₁₂ parenteral que debe mantenerse de por vida, ya que el trastorno de base permanecerá.

4.4. Anemia por deficiencia de folato

Es la causa más frecuente de anemia megaloblástica.

Metabolismo del folato

El ácido fólico es una forma inactiva que precisa activarse por la acción de las folato reductasas del organismo, para transformarse en la forma activa.

Se encuentra en verduras y legumbres principalmente. Al igual que la vitamina B₁₂ no es sintetizado por el organismo, por lo que es necesario ingerirlo.

Se absorbe fundamentalmente en el yeyuno y se almacena en el hígado (las reservas de folato hepáticas son útiles solamente para tres o cuatro meses).

Etiología de la deficiencia de folato

- **Disminución de aporte:** desnutrición, etilismo, dieta pobre en vegetales.
- **Disminución de absorción:** enteropatías y fármacos (anticonvulsivos y anticonceptivos).
- **Aumento de consumo:** embarazo, infancia, hemopoyesis hiperactiva, hipertiroidismo.
- **Activación bloqueada de folatos:** antagonistas inhibidores de la folato reductasa: metotrexato, trimetoprim, hidantoínas, barbitúricos, triamtereno.

- **Incremento de pérdidas:** la enteropatía pierde-proteínas, hemodiálisis, hepatopatía crónica.

Clínica de la deficiencia de folato

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

Diagnóstico

- Disminución de folato sérico (< 4 ng/ml).
- Disminución de folato intraeritrocitario (< 100 ng/ml).

Las concentraciones séricas de folato pueden reflejar alteraciones recientes en el aporte, sin embargo, la concentración de folato en los eritrocitos no está sometida a esas fluctuaciones y es un índice más fidedigno de los depósitos de folato que el folato sérico.

Tratamiento

Administración de ácido fólico (v.o.) 1 mg/24 h cambiándose a ácido folínico por vía parenteral si no existe respuesta.

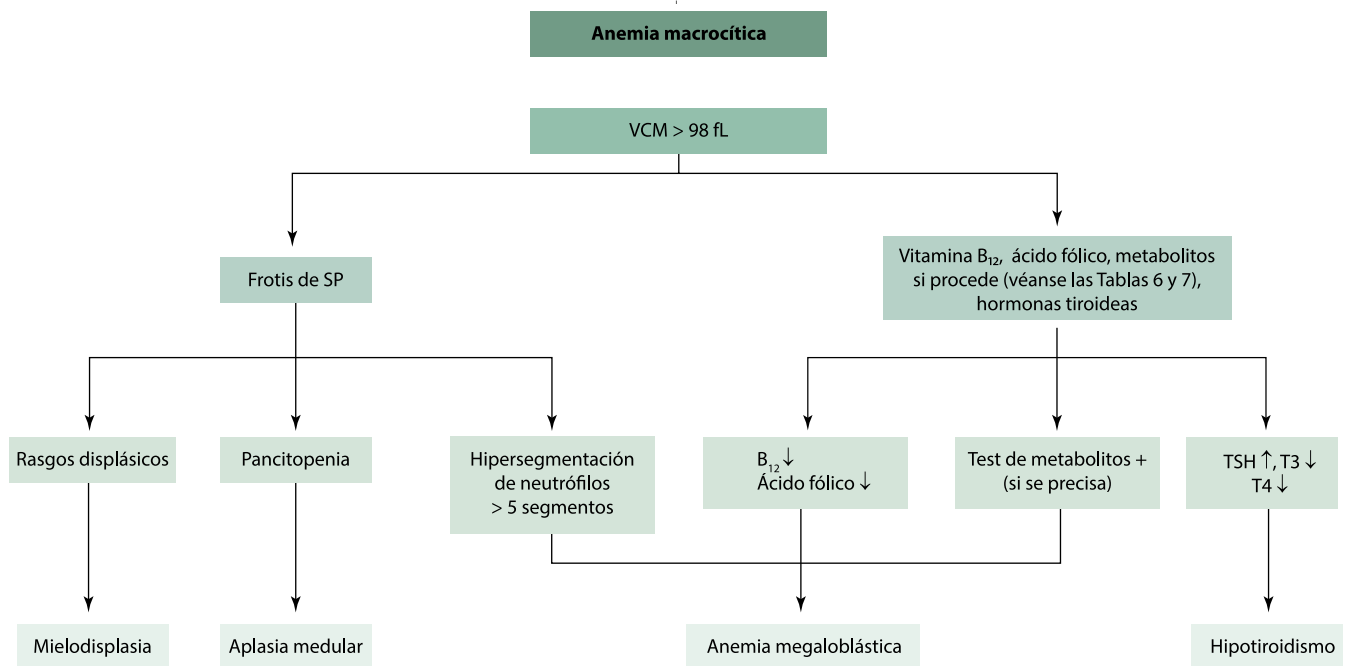
Si se trata de una anemia por alteración en las folato reductasas, debe administrarse ácido folínico (que es la forma activa) por vía oral o parenteral (1 mg/24 h). Se aconseja administrar ácido fólico a los pacientes con procesos hemolíticos crónicos, ya que el incremento de la hemopoyesis ocasiona hiperconsumo de ácido fólico y puede ocasionarse una deficiencia de dicho ácido, que originaría una crisis megaloblástica.

Si no se conoce si el déficit es de vitamina B₁₂ o fólico nunca debe administrarse ácido fólico solo, puesto que pueden empeorar los síntomas neurológicos.

El folato también se puede administrar a todas las mujeres en edad fértil (ENURM, 15-58).

Preguntas ENURM

- ENURM 2022: 8a, 3c
- ENURM 2021: 7a
- ENURM 2016: 2
- ENURM 2015: 58
- ENURM 2008: 66



Si se sospecha mielodisplasia, aplasia o etiología no aclarada, realizar biopsia y aspirado de médula ósea

Figura 4.1. Estudio de anemia macrocítica

Anemias hemolíticas



5.1. Generalidades (ENURM, 18-80)

Se denomina hemólisis a la destrucción de hematíes, que si es superior a la velocidad de regeneración medular produce anemia.

Clasificación

Según que la causa de la anemia hemolítica corresponda a un defecto propio del hematíe o a una acción externa al mismo, las anemias se clasifican en anemias hemolíticas de causa **intracorpúscular** o **extracorpúscular**.

Hemólisis **intravascular** es aquella donde la destrucción de hematíes ocurre fundamentalmente en el aparato circulatorio y hemólisis **extravascular** es la que tiene lugar predominantemente en el bazo.

Las hemólisis hereditarias son intracorpúsculares y las adquiridas extracorpúsculares, excepto la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Etiopatogenia

Como consecuencia de la destrucción de hematíes, se produce un incremento de LDH sérica y de bilirrubina indirecta en el suero (ENURM, 10-75).

En las anemias hemolíticas extravasculares se produce ictericia por bilirrubina indirecta que proviene de la degradación del grupo hemo y acoloria, ya que este tipo de bilirrubina no es eliminada en orina. Sin embargo, aumenta el urobilinógeno en orina.

En las intravasculares además de todo lo descrito se produce aumento de hemoglobina liberada por hemólisis, que en un principio se une a haptoglobina, haciendo que disminuya. Cuando se agota la haptoglobina, la hemoglobina se une a distintas proteínas transportadoras hasta que no quedan más reservas. Es entonces cuando la hemoglobina libre en plasma aumenta, pasa por riñón y da lugar a hemoglobinuria y hemosiderinuria.

El pigmento del grupo hemo puede unirse a otra proteína transportadora denominada hemopexina.

Como compensación a la destrucción de hematíes, se produce una respuesta medular, que se traduce en un incremento de la cantidad de reticulocitos y policromatófilos en sangre periférica.

Clínica (ENURM, 22-22b)

Desde el punto de vista clínico, las anemias hemolíticas se suelen caracterizar por el llamado síndrome hemolítico. Lo más característico es la tríada anemia, ictericia y, frecuentemente, esplenomegalia. No obstante, de la fisiopatología se pueden deducir otros datos. Así, se producirán cálculos biliares pigmentarios por aumento de la secreción de bilirrubina y alteraciones óseas por aumento de la eritropoyesis.

Existen dos tipos de crisis de anemia que pueden producirse en estos pacientes; por una parte crisis megaloblásticas por déficit de B₁₂ y por otra crisis aplásicas eritroblastopénicas producidas por parvovirus B₁₉.

5.2. Anemias hemolíticas congénitas (ENURM, 19-66; 19-67)

Se reconocen tres tipos.

- Defectos de membrana del hematíe.
- Enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe.
- Defectos de la hemoglobina.

Defectos de membrana del hematíe

La membrana del hematíe presenta una capa de lípidos externa, que tiene como finalidad el aislamiento del hematíe e impedir la permeabilidad excesiva al agua y más adentro un citoesqueleto de proteínas que ayuda a la adaptación de la morfología del hematíe en las diferentes zonas de la microcirculación.

Entre las proteínas de membrana del hematíe, la más importante recibe el nombre de:

A. Esferocitosis hereditaria o enfermedad de Minkowski-Chauffard

Es la anemia hemolítica congénita más frecuente:

- **Etiopatogenia.** Se trata de un trastorno en las proteínas de membrana: (ankirina en el 50% de los pacientes, banda 3 en el 25% y espectrina en el 25% restante) que ocasiona un anclaje defectuoso de los fosfolípidos. Al no encontrarse bien anclada la bicapa lipídica, se pierden fosfolípidos de membrana por lo que los hematíes adquieren forma esférica y se produce un aumento



de la permeabilidad de la membrana al sodio y al agua. Estos esferocitos son células que carecen de capacidad de adaptación a la microcirculación, con lo que, al llegar a los sinusoides esplénicos, no pueden atravesarlos y se destruyen.

- **Clínica.** Desde el punto de vista clínico, la enfermedad cursa con manifestaciones variables, desde las personas asintomáticas hasta personas con grave anemia hemolítica congénita. Como en la mayor parte de las anemias hemolíticas, suele haber ictericia y esplenomegalia asociada a la anemia. En situaciones especiales se puede producir un agravamiento de la hemólisis (crisis hemolíticas), generalmente desencadenadas por procesos infecciosos que producen una estimulación del sistema mononuclear fagocítico.

Además, como todos los pacientes con anemia hemolítica, pueden presentar crisis aplásica y megaloblástica.

Otras complicaciones de la esferocitosis hereditaria son la colelitiasis (cualquier paciente con litiasis biliar y edad joven debe sugerir hemólisis crónica), mielopatía espinal similar a la esclerosis múltiple, miocardiopatía y úlceras maleolares (Figura 5.1).

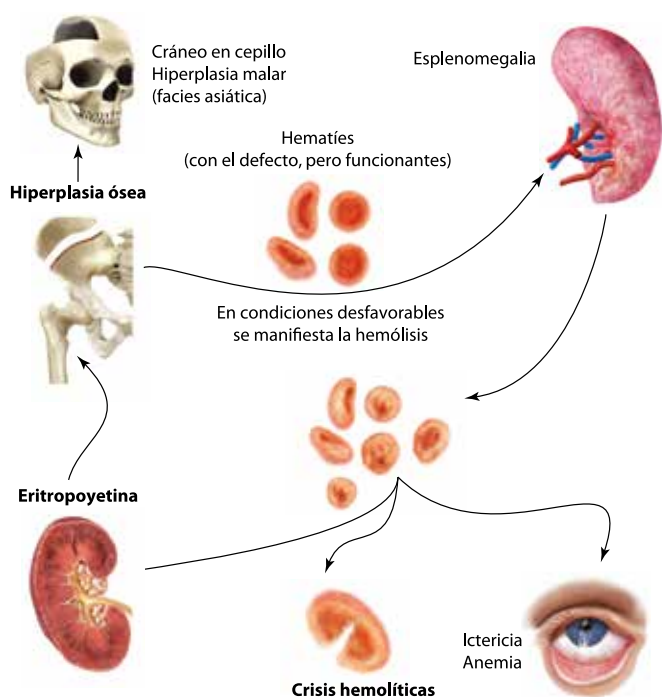


Figura 5.1. Patología de la esferocitosis hereditaria

- **Diagnóstico.** Lo más característico son los esferocitos, pero no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que también pueden objetivarse en las anemias inmunohemolíticas. El dato propio de esta enfermedad es el aumento de la CHCM, que se produce porque la pérdida de membrana del hematíe ocasiona una disminución de la superficie del mismo, y no existe trastorno en la formación de hemoglobina.

El VCM del hematíe es normal o disminuido (microesferocitos). Una prueba característica de esta enfermedad es la denominada prueba de hemólisis osmótica, que consiste en colocar los hematíes del paciente en un medio hipoosmolar, y observar cómo se produce la hemólisis por la alteración de la permea-

bilidad de la membrana del hematíe. Esta hemólisis osmótica se previene administrando glucosa al medio, a diferencia de las hemólisis mediadas por enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe.

- **Tratamiento.** En casos en los que exista hemólisis significativa o anemia importante, se debe realizar esplenectomía, que se aconseja retrasar hasta los 5 o 6 años, y siempre realizando previamente vacunación antineumocócica, antimeningocócica y contra H. influenzae. La esplenectomía no cura la enfermedad, pero sí disminuye la hemólisis y puede hacer desaparecer la anemia.

Además, como en todas las anemias hemolíticas, es preciso administrar ácido fólico para prevenir las crisis megaloblásticas.

B. Eliptocitosis hereditaria

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

Enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe

C. Trastornos de la vía hexosa-monofosfato

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Es la causa más frecuente de anemia hemolítica enzimopática y se transmite mediante herencia ligada al cromosoma X.

- **Etiopatogenia.** La utilidad fundamental del ciclo de las hexosamonofosfato es la generación de NADPH, cuya finalidad es reducir el glutatión, que a su vez evita la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina. La oxidación de los grupos sulfhidrilos produce metahemoglobina, que precipita en el interior del hematíe ocasionando los denominados cuerpos de Heinz, que ocasiona hemólisis intravascular y extravascular por lesión de la membrana del hematíe.
- **Clínica.** Al igual que la esferocitosis hereditaria, su clínica es muy variable, desde casos asintomáticos o con hemólisis compensada hasta procesos hemolíticos neonatales graves. En situaciones especiales, se puede producir un incremento de la hemólisis (crisis hemolítica), que generalmente son secundarias a infecciones.

Otros factores productores de crisis hemolíticas son las situaciones de acidosis, la fiebre, el favismo (ingestión o inhalación del polen de habas, guisantes o alcachofas) o fármacos como los antipalúdicos, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, sulfamidas, analgésicos o vitamina K.

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

- **Tratamiento.** Evitar las conductas que predisponen a la crisis hemolítica y administrar ácido fólico. La esplenectomía no es curativa y está indicada en pacientes con hemólisis crónica. Rara vez está indicado transfundir hematíes.

D. Trastornos de la vía glucolítica o de Embden-Meyerhof

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

E. Trastornos del metabolismo de los nucleótidos

- **Deficiencia de pirimidina-5'-nucleotidasa.** La ausencia de esta enzima evita la destrucción del ARN degenerado, lo que ocasiona una precipitación del mismo que da lugar a un punteado basófilo similar al del saturnismo.
- **Exceso de la enzima eritrocitaria deaminasa de adenosina.** Ocasiona una disminución de la formación de ATP del hematíe.

Defectos de la hemoglobina

La hemoglobina normal está constituida por cuatro cadenas globina y cuatro núcleos de hemo. En el hematíe adulto, el 97% de la hemoglobina está constituida por la denominada hemoglobina A, formada por dos cadenas alfa y dos cadenas beta (alfa2-beta2), un 2% está formada por la hemoglobina A₂ (alfa2-delta2) y un 1% de hemoglobina fetal F (alfa2-gamma2).

Los genes de la cadena alfa se encuentran en el cromosoma 16 (dos por cromosoma), y los del resto, en el cromosoma 11 (uno por cromosoma).

Existen dos tipos de trastornos de la hemoglobina:

- Defecto de síntesis de cadenas de globina (talasemias).
- Formación anómala de cadenas de globina (hemoglobinopatías propiamente dichas).

A. Defectos de la síntesis de globina o talasemias

La disminución de síntesis de cadenas beta (betatalasemias) es más frecuente en el área mediterránea, Oriente Próximo y África, mientras que la disminución de síntesis de cadenas alfa (alfatalasemias) es más frecuente en Asia. (ENURM, 19-19).

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

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

- **Talasemia mayor (anemia de Cooley) o talasemia homocigota.** La gran disminución de síntesis de cadena beta ocasiona un descenso importante de síntesis de hemoglobina A₁, con un consiguiente aumento de la formación de hemoglobina A₂ y hemoglobina F.

Se produce anemia intensa, con ictericia y estimulación de la eritropoyetina con la consiguiente hiperplasia de médula ósea, que tiene como consecuencia malformaciones óseas en el niño, tales como pseudoquistes en manos y pies y deformidad de cráneo, como cráneo "en cepillo" (Figura 5.2), alteración de la neumatización de los senos y mala colocación dentaria. Además el aumento de síntesis hematopoyética produce hepato y esplenomegalia.

Por otra parte, existe hipoxia tisular crónica, ya que la hemoglobina fetal presenta una mayor afinidad por el oxígeno y se produce una cesión defectuosa de oxígeno hacia los tejidos. Esta hipoxia es otra vía de estimulación de la eritropoyetina.



Figura 5.2. Cráneo en cepillo, talasemia

El hecho de que aumente la eritropoyesis hace que se absorba más hierro, que también aumenta con la hemólisis, dando hemosiderosis secundaria, que puede tener repercusiones sistémicas, sobre todo a nivel hepático, glándulas endocrinas y corazón (es la causa fundamental de mal pronóstico).

Suelen tener más infecciones que el resto de la población. Se ha de tener en cuenta que la clínica no aparece antes del 4º mes de vida, ya que hasta entonces no cambia la cadena gamma por la beta, es decir, hasta que en teoría debería darse el cambio de hemoglobina fetal a hemoglobina A₁ del adulto. Esta anemia se caracteriza por ser microcítica e hipocroma, con lo que hay que hacer diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica. Pero el diagnóstico se confirma mediante electroforesis de hemoglobina, que objetiva descenso de hemoglobina A₁ e incremento de hemoglobina A₂ y hemoglobina F.



El tratamiento de elección, siempre que sea posible, debe ser el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, ya que se trata de una enfermedad genética.

El tratamiento de soporte consiste en transfusiones periódicas para mantener una hemoglobina adecuada, que disminuya la estimulación de eritropoyetina y por tanto de hiperplasia medular. Dado el riesgo de sobrecarga de hierro, con las transfusiones deben administrarse quelantes del hierro.

En ocasiones la esplenectomía puede mejorar la sintomatología.

No existen fármacos que incrementen la formación de cadena beta, pero se puede incrementar la producción de hemoglobina fetal que tiene vida media más larga que la de hemoglobina A_2 y por tanto aumentando su proporción disminuye la hemólisis. Para ello se puede administrar butirato, 5-azacitidina e hidroxiurea.

Talasemia *minor* o rasgo talasémico (heterocigotos simples). Estas personas no presentan prácticamente anemia ni sintomatología, y corresponden a la variante clínica más frecuente. Debe sospecharse un rasgo talasémico en un paciente que presenta microcitosis importante con un número normal o ligeramente incrementado de hematíes (los índices corpusculares, sobre todo el VCM, son el mejor método de cribado en estos pacientes).

Un rasgo diferencial con la ferropenia es que, en estos casos, la CHCM es normal, a diferencia de la ferropenia, en donde está disminuida. También se detecta un aumento ligero de hemoglobina A_2 .

- **Alfatalesemias.** Son formas clínicas mucho más raras. Su gravedad clínica también es variable, desde formas congénitas graves hasta rasgos asintomáticos. La disminución de síntesis de cadena alfa en formas graves produce una formación de tetrá-

meros de cadena gamma (hemoglobina Bart) y tetrámeros de cadena beta (hemoglobina H). En el rasgo alfa, a diferencia del rasgo beta, no hay incremento de Hb A_2 ni Hb F.

B. Anemia de células falciformes o drepanocítica

La Anemia de células falciformes (anemia drepanocítica o drepanocitosis), es una anomalía genética hereditaria de la hemoglobina, siendo la hemoglobinopatía más frecuente en nuestro país, con una prevalencia aproximada del 10% en la población. Se caracteriza por glóbulos rojos en forma de hoz o media luna, y anemia crónica, causada por una destrucción de dichos glóbulos rojos. Se produce por una mutación puntual, donde se sustituye el aminoácido ácido glutámico por la valina en la 6ta posición del cromosoma 11 de la cadena beta de globina (ENURM, 22-19c; 21-14a).

Fisiopatología

En la anemia de células falciformes, los glóbulos rojos (eritrocitos) tienen una forma anormal de hemoglobina (proteína que transporta oxígeno). La forma de hemoglobina anormal se llama hemoglobina S. Cuando los glóbulos rojos contienen una gran cantidad de hemoglobina S, pueden perder su forma y adquirir la forma de una hoz y perder flexibilidad. Esto no ocurre con todos los glóbulos rojos. Los drepanocitos o células falciformes son más numerosos en caso de infecciones o niveles bajos de oxígeno en la sangre.

Los drepanocitos son frágiles y se rompen fácilmente. Por el hecho de ser rígidos, los drepanocitos tienen dificultad para viajar por los vasos sanguíneos más pequeños (capilares), obstruyen el flujo sanguíneo y, por consiguiente, reducen el suministro de oxígeno a los tejidos en las áreas donde los capilares están bloqueados. La interrupción del flujo sanguíneo causa dolor y, con el tiempo, lesiones en el bazo, los riñones, el cerebro, los huesos y otros órganos.

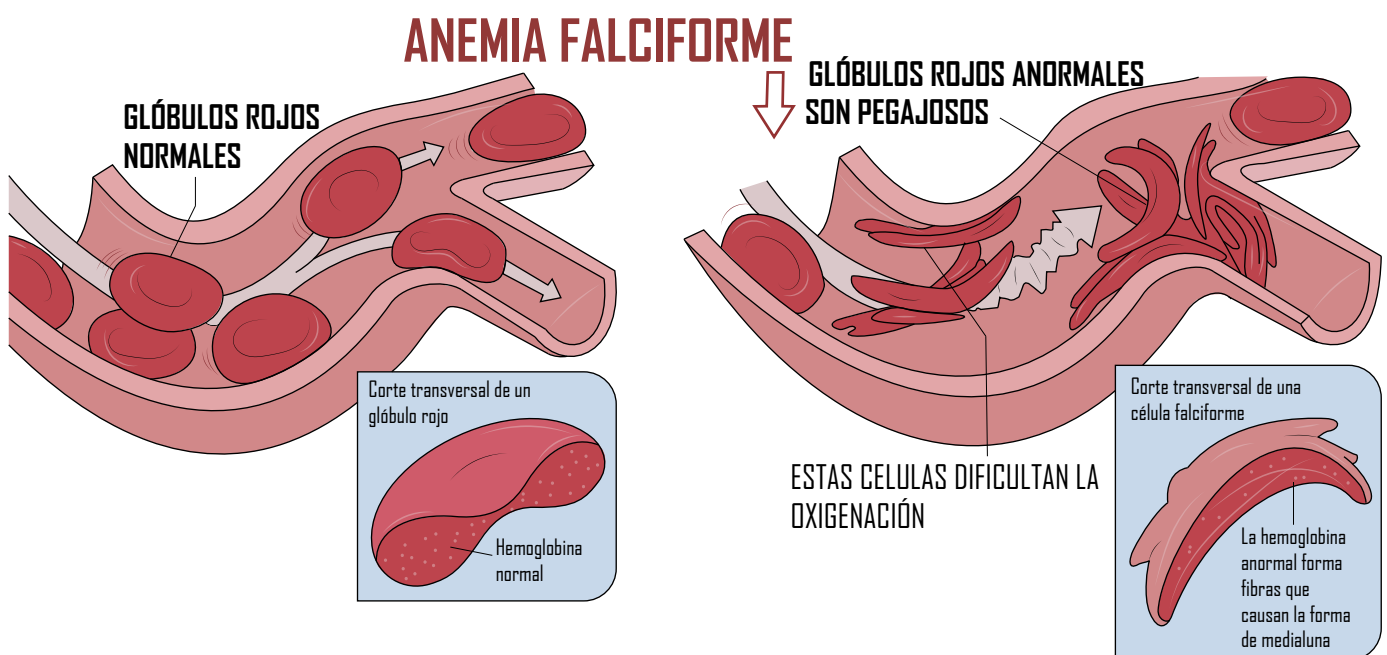


Figura 5.3. Anemia Falciforme

Síntomas

Las personas con drepanocitosis siempre presentan cierto grado de anemia (que a menudo les provoca fatiga, debilidad y palidez) y pueden presentar una leve ictericia (color amarillento de la piel y los ojos); aunque pueden tener otros síntomas. Otras tienen síntomas graves, repetitivos, que causan discapacidad importante y muerte prematura.

Crisis drepanocítica

Cualquier factor que reduzca la cantidad de oxígeno en la sangre, como el ejercicio fuerte, el alpinismo, volar a grandes alturas sin suficiente oxígeno o una enfermedad, puede desencadenar una crisis drepanocítica.

- Crisis de dolor (vaso-oclusiva), es la más frecuente manifestación de la anemia de células falciformes. Puede consistir en un empeoramiento repentino de los síntomas de la anemia, aunado a sensación de dolor (a menudo en el abdomen o en los huesos largos de brazos y piernas), fiebre y a veces dificultad respiratoria. El dolor abdominal es intenso y puede producir vómitos. El dolor se produce por básicamente por la isquemia y microinfartos ocurridos en los tejidos por la falciformación y la liberación de mediadores de la inflamación que se produce en el endotelio (ENURM, 22-22b).
- Crisis aplásica: la producción de glóbulos rojos en la médula ósea se detiene durante la infección con algunos virus, mas asociado al parvovirus. Se diferencia de las crisis hemolíticas agudas por una disminución del número de reticulocitos.
- Crisis de secuestro esplénico y hepático: se caracteriza por aumento brusco del tamaño del bazo o del hígado, con atrapamiento de parte de la volemia, por lo que hay un descenso brusco de los niveles de hemoglobina, que puede producir shock hipovolémico y muerte,
- Crisis hiperhemolítica: es la destrucción aguda de los glóbulos rojos debido a una reacción transfusional por aloinmunización, caracterizándose por hiperbilirrubinemia indirecta, coluria, hematuria, test de coombs directo positivo, y disminución de niveles de hemoglobina por debajo de valores previos a transfusión.

Complicaciones

Agudas

- Síndrome torácico agudo: en adultos causado por la obstrucción de los capilares de los pulmones, mientras que en niños puede ser causado secundario a un proceso infeccioso pulmonar. Una crisis vasooclusiva importante que no mejora en las primeras 48 horas puede desencadenar el STA. Se caracteriza por hipoxemia aguda, dificultad respiratoria y presencia de un infiltrado nuevo en la radiografía. Este puede ser mortal, y el tratamiento se basa en manejo antibiótico de amplio espectro cubriendo Gram positivos y atípicos, oxigenoterapia, transfusión de paquete globular y en casos graves exanguineotransfusión para reducir la hemoglobina S por debajo de un 30% (ENURM, 22-66b; 21-61a).
- Eventos cerebrovasculares: complicación frecuente, sobre todo los EVC isquémicos, producidos por oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales. Es una complicación grave ya que puede

dejar secuelas neurológicas importantes. Se previene mediante la realización del doppler transcraneal anual a partir de los 2 años de vida a todos los pacientes homocigotos para valorar la velocidad del flujo de las arterias cerebrales.

- Infecciones recurrentes: Se produce por el hipoesplenismo funcional, con disminución de la función inmunológica del bazo, especialmente la opsonización, lo que predispone a los pacientes a infecciones sobre todo de gérmenes encapsulados como Neumococos, Meningococo, salmonella, H, Influenzae.

Crónicas

- El hígado se agranda progresivamente a lo largo de la vida (provocando plenitud abdominal) y a menudo se forman cálculos biliares a partir del pigmento que liberan los glóbulos rojos fragmentados.
- El corazón suele aumentar de tamaño, y un corazón hipertrofiado es menos eficaz en el bombeo de sangre al cuerpo, lo que posiblemente acabará provocando una insuficiencia cardíaca. Los soplos cardíacos son frecuentes.
- La falta de circulación en la piel causa úlceras en las piernas, sobre todo en los tobillos. Con frecuencia, los varones jóvenes padecen erecciones persistentes y dolorosas (priapismo). Los episodios de priapismo pueden dañar permanentemente el pene, de manera tal que el hombre afectado puede perder la capacidad de erección en adelante.
- Insuficiencia renal por isquemia crónica en la microvasculatura renal.

Diagnóstico

- Historia clínica con importante énfasis en antecedentes familiares, ya que es una patología que se hereda de forma autosómica recesiva, con una posibilidad de un 25 por ciento en cada embarazo de tener un hijo homocigoto si ambos padres son portadores de la enfermedad.
- Análisis de sangre, donde se identifica la anemia, de tipo normocítica normocrómica, muchas veces con ligera leucocitosis. Reticulocitos elevados por anemia hemolítica y pruebas hemólisis positivas, B. indirecta elevada, LDH elevada y Haptoglobina baja.
- Electroforesis de hemoglobina, diagnóstico definitivo, donde se manifiesta la presencia de la hemoglobina S en más de un 50%, con hemoglobina fetal menos de un 15%, hemoglobina A2 menos de un 3% y ausencia de hemoglobina A1.

Tratamiento

- Los tratamientos se dirigen a la prevención de las crisis: Las personas que padecen enfermedad de células falciformes han de evitar las actividades que reducen la cantidad de oxígeno en la sangre y buscar atención médica inmediata aun cuando presenten enfermedades menores.
- Como tienen un mayor riesgo de infección, deben recibir las vacunas neumocócica, meningocócica, y contra la gripe, Haemophilus influenzae de tipo b, Los niños suelen tomar penicilina por vía oral desde los 4 meses de edad hasta los 6 años de edad.
- Algunos fármacos ayudan a controlar la anemia drepanocítica. La hidroxiurea incrementa la producción de hemoglobina fetal, lo que disminuye la cantidad de glóbulos rojos (eritrocitos) que



adquieren forma de hoz. Por lo tanto, reduce la frecuencia de las crisis drepanocíticas y del síndrome torácico agudo.

- Se suministra ácido fólico debido a que se necesita para la producción constante de glóbulos rojos y la prevención de la megaloblastosis secundaria a el consumo masivo de folatos. Pueden realizarse transfusiones de sangre para revertir la anemia.
- El tratamiento definitivo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

5.3. Anemias hemolíticas adquiridas

Hiperesplenismo

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

Hemólisis química

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

Alteraciones metabólicas

Hiperlipoproteinemias y hepatopatías que alteran los lípidos plasmáticos (síndrome de Zieve en hepatopatía alcohólica).

Parasitosis

Malaria, babesiosis, bartonelosis (ENURM, 14-77).

Trauma eritrocitario

Existen varias formas clínicas, todas ellas caracterizadas por la presencia en la sangre de hematíes fragmentados o esquistocitos.

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

Anemias inmunohemolíticas

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

Las inmunoglobulinas pueden ir dirigidas contra antígenos extraños (anemia hemolítica isoimmune), como ocurre en las reacciones pos-transfusionales o la enfermedad hemolítica del recién nacido, o bien ser autoanticuerpos que reaccionan con antígenos eritrocitarios pro-

prios (autoimmune), como consecuencia de la acción directa de agentes externos que modifican los antígenos del hematíe, por reacciones cruzadas con similitud antigénica con agentes externos, o bien por disfunción inmunológica.

La inmunoheólisis mediada por complemento se produce habitualmente por IgM y en menor medida por IgG. En ella se produce una destrucción inmediata de la membrana del hematíe por acción de las últimas fracciones (C5-C9), que tienen acción lítica de la membrana. Es fundamentalmente intravascular.

La hemólisis que no es mediada por complemento, sino sólo por inmunoglobulinas (habitualmente IgG), tiene su lugar fundamentalmente en el bazo, ya que los macrófagos esplénicos presentan receptores en su membrana para la fracción constante de la inmunoglobulina G. La captación del hematíe por el macrófago da lugar a su destrucción completa o bien parcial, produciendo una disminución de la membrana del hematíe por la fagocitosis, lo que ocasiona la aparición de esferocitos en sangre periférica que en el siguiente paso por el bazo se destruyen (hay que recordar que los esferocitos no son patognomónicos de la esferocitosis hereditaria) (Figura 5.4).

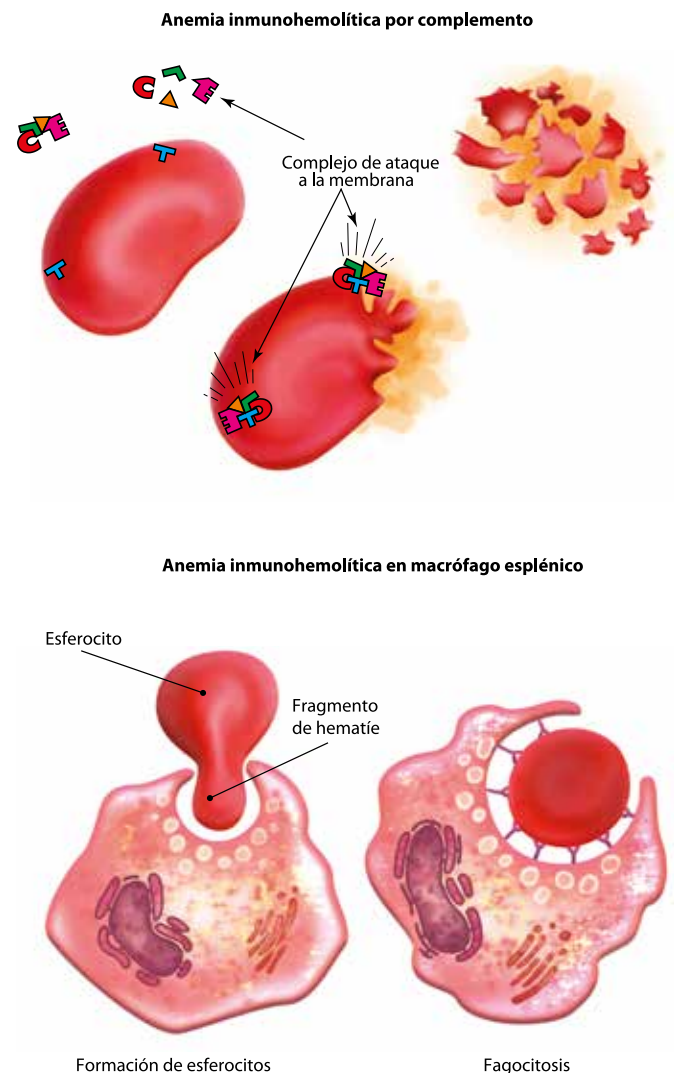


Figura 5.4. Mecanismo de anemia hemolítica inmune

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

A. Anemias hemolíticas autoinmunes

Se caracterizan por anticuerpos frente a los eritrocitos propios.

- **Anemia inmunohemolítica por anticuerpos calientes.** Constituyen del 70 al 75% del total de las inmunohemólisis, y son más frecuentes en mujeres. Habitualmente son secundarias a otros procesos o enfermedades, tales como infecciones, procesos linfoproliferativos (fundamentalmente leucemia linfática crónica B), colagenosis (sobre todo lupus eritematoso diseminado) o fármacos (las anemias por fármacos se estudiarán posteriormente). Los pacientes pueden presentar una clínica de hemólisis crónica o en forma de crisis hemolíticas, ocasionalmente con trombopenia autoinmunitaria asociada (síndrome de Evans).

El mecanismo de la hemólisis es por IgG habitualmente dando hemólisis extravascular. Dicha IgG suele reaccionar contra antígenos del grupo Rh.

El tratamiento debe ser el de la enfermedad de base, asociado a esteroides. Si no existe respuesta al tratamiento esteroideo, debe realizarse esplenectomía. Como tercer paso, se utilizarían fármacos inmunosupresores como la azatioprina o ciclofosfamida. En el caso de que la hemólisis sea grave y sea preciso administrar transfusiones, hay que tener en cuenta que dichas transfusiones serán menos rentables como consecuencia de la acción de los anticuerpos. El rituximab (anticuerpo antiCD20) puede ser una opción terapéutica en estos pacientes.

- **Anemia inmunohemolítica por anticuerpos fríos.** Se trata de anticuerpos que se fijan al hematíe a bajas temperaturas y ocasionan hemólisis clínica a temperaturas inferiores a las fisiológicas. Constituyen aproximadamente el 20% de las anemias inmunohemolíticas y presentan dos cuadros clínicos diferentes.

- **Enfermedad de las aglutininas frías.** Casi siempre está mediada por IgM que activa complemento y da hemólisis intravascular. La mayoría de las veces es idiopática, pero puede relacionarse con infecciones como el micoplasma, CMV o la mononucleosis infecciosa, síndrome mieloproliferativo, Sarcoma de Kaposi, etc...

Además de la clínica hemolítica, los pacientes con enfermedad de crioaglutininas presentan acrocianosis en invierno. Las crioaglutininas en suero suelen estar elevadas y en la extensión de sangre periférica se puede observar eritrocitos en "rouleaux" o pila de monedas.

Para su tratamiento, lo fundamental es evitar el frío, ya que es entonces cuando se produce la hemólisis. A diferencia de la enfermedad por anticuerpos calientes, existe mala respuesta a esteroides y a esplenectomía. Sin embargo, el tratamiento de elección consiste en esteroides asociados a rituximab. En ocasiones es de utilidad el clorambucilo u otros agentes quimioterápicos.

Se puede realizar plasmaféresis para retirar la crioaglutinina responsable del cuadro.

Si es imprescindible la realización de transfusiones, éstas deben realizarse a temperatura fisiológica de 37 °C (para

evitar la unión del anticuerpo a la membrana del hematíe). Los hematíes se pueden lavar para disminuir la cantidad de antígenos.

- **Hemoglobinuria paroxística a frigore (enfermedad de Donath-Landsteiner).** Es una enfermedad muy infrecuente, que se veía asociada a la sífilis terciaria y a algunos virus. Se caracteriza por ser un anticuerpo frío de tipo IgG, que activa complemento hasta el final de la vía provocando hemólisis intravascular con hemoglobinuria y hemosiderinuria. Respecto al tratamiento, debe evitarse el frío, y en algunos casos, existe respuesta a esteroides o ciclofosfamida.

- **Anemias inmunohemolíticas por fármacos.** Constituyen entre el 10% y el 20% de los casos de anemias hemolíticas inmunitarias. Existen tres mecanismos de hemólisis:

- **Unión del fármaco a la membrana del hematíe o hemólisis tipo hapteno.** El prototipo es la penicilina. Habitualmente, como único tratamiento se requiere la suspensión de la penicilina; ocasionalmente deben asociarse esteroides.

- **Mecanismo del espectador inocente o hemólisis por inmunocomplejos.** Es el mecanismo habitual de la mayoría de los medicamentos (sulfamidas, fenotiacinas, quinidina...). Los anticuerpos reaccionan con el fármaco unido a proteínas plasmáticas, constituyendo inmunocomplejos (de tipo IgG o IgM) que activan el complemento, produciendo hemólisis intravascular. Respecto al tratamiento, suele precisarse únicamente la suspensión del fármaco.

- **Formación de autoanticuerpos.** El prototipo es la alfa-metildopa que provoca la formación de autoanticuerpos IgG que reaccionan contra antígenos de la membrana del hematíe, y no contra el fármaco directamente. La hemólisis se produce principalmente en el bazo. El tratamiento consiste en retirar el fármaco.

B. Anemias hemolíticas isoimunes

Se producen por anticuerpos contra eritrocitos de otro individuo. Las más características son la reacción postransfusional y la enfermedad hemolítica perinatal.

- **Enfermedad hemolítica perinatal.** Se debe a la producción de anticuerpos por parte de la madre frente a antígenos de los hematíes del feto.

La inmunización primaria se produce por anticuerpos IgM que no pueden atravesar la barrera placentaria y por tanto no tiene repercusión. No obstante, si en un embarazo posterior la madre vuelve a reconocer los antígenos, se produce una respuesta inmune por IgG, que es capaz de atravesar la placenta y producir hemólisis fetal.

El test de Coombs indirecto es positivo, ya que se pueden detectar anticuerpos libres en el suero. Al realizarse transfusión, esos aloanticuerpos se fijan sobre los hematíes, por lo que se positiviza en test de Coombs directo.

La forma más común de enfermedad hemolítica perinatal se debe a anticuerpos anti Rh, en madres con Rh- que se sensibilizan frente a fetos Rh+.



Para evitarla es necesario hacer profilaxis con inmunoglobulina anti-D en las mujeres Rh-, en el primer embarazo a las 28 semanas. Si el recién nacido es Rh+ se repite la dosis a las 72 horas del parto. También se hace en abortos y amniocentesis.

La clínica fetal puede ser muy variada, dependiendo del grado de afectación. Es característica la anemia intensa, que puede llegar a dar hidrops fetal, con ictericia y hepatoesplenomegalia. Si los niveles de bilirrubina son elevados puede dar lugar a kernicterus (cuadro neurológico que cursa con convulsiones, espasticidad, etc.) por fijación de la misma a los ganglios basales (ENURM, 13-35).

El diagnóstico se hace mediante determinación de los anticuerpos de la madre. Para el diagnóstico fetal se determinan los anticuerpos Rh y la bilirrubina en el líquido amniótico, y se emplea ecografía.

En ocasiones es necesario provocar el parto o hacer transfusiones intraútero. Al nacer puede hacerse exanguinotransfusión.

5.4. Hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Marchiafava-Micheli (ENURM, 22-76b)

Aunque cursa como una anemia hemolítica, la HPN es mucho más compleja ya que se trata de un trastorno de la célula madre pluripotencial de la médula ósea, adquirido, que se caracteriza porque las células derivadas de esta célula madre anormal tienen exceso de sensibilidad al complemento.

Etiopatogenia

Se debe a mutación del gen PIG-A ligado a X que ocasiona un déficit en la formación de GPI (Glicosilfosfatidilinositol) encargado de ligar proteínas a la membrana celular con la consiguiente deficiente parcial (HPN tipo I) o total (Tipo II) de proteínas ligadas a GPI (CD 55 y CD59). La hemólisis es consecuencia del déficit de proteína CD59 que bloquea la acción del complejo de ataque de membrana del complemento.

Al faltar dicha sustancia, pequeñas activaciones del complemento, aun fisiológicas, pueden ocasionar destrucción de la membrana, no sólo de los hematíes, sino también de los leucocitos y las plaquetas. Dado que se trata de una hemólisis mediada por el complemento, si esta hemólisis es grave, se acompaña de hemoglobinuria.

El nombre de nocturna procede de que la crisis suele tener preferencia nocturna, ya que por la noche existe una tendencia a la acidosis que facilita la activación del complemento. La enfermedad puede asociarse con otros trastornos de la célula madre de la médula ósea, tales como la aplasia y la leucemia aguda.

Clínica

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

La trombosis es ocasionada por la activación plaquetaria y depleción de óxido nítrico por la hemoglobina libre en plasma.

Diagnóstico

La citometría de flujo, que demuestra la ausencia de proteínas CD 55 y CD 59 es la técnica de elección y ha sustituido a la prueba de Ham clásica. Debe sospecharse HPN en pacientes con hemólisis de causa poco clara, procesos que cursan con pancitopenia, o trombosis de repetición.

Tratamiento

Dado que se trata de una enfermedad clonal de la célula precursora hematopoyética, la única curación posible, como en el resto de panmielopatías clonales, la ofrece el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Existe un Ac monoclonal contra la fracción C5 del complemento (eculizumab). Antes de administrarle, se debe de poner siempre la vacuna antimeningocócica.

Tratamientos alternativos

Lo constituyen la hemoterapia en las crisis hemolíticas. Ocasionalmente hay respuesta con esteroides o andrógenos. El tratamiento de las trombosis venosas profundas asociadas a la HPN se realiza fundamentalmente con anticoagulantes orales (la heparina, por ser una sustancia muy ácida, puede facilitar la activación del complemento). En ocasiones, la hemoglobinuria crónica ocasiona deficiencia de hierro, que debe tratarse con hierro oral.

Hay que saber que dicho tratamiento puede facilitar una crisis hemolítica, ya que al aumentar la formación de células sanguíneas aumenta también la hemólisis.

Preguntas ENURM

- ENURM 2022: 22b, 66b, 76b, 19c
- ENURM 2021: 14a, 61a
- ENURM 2019: 19, 66, 67
- ENURM 2018: 80
- ENURM 2014: 77
- ENURM 2013: 35
- ENURM 2010: 75

Anemia aplásica



6.1. Concepto

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

Desde el punto de vista práctico, hay que sospechar aplasia de médula ósea ante un paciente con pancitopenia y disminución del número de reticulocitos en sangre periférica.

La presencia de esplenomegalia casi siempre descarta el diagnóstico de aplasia, y debería orientar hacia otras patologías como la hepatopatía grave, tricoleucemia, mielofibrosis con metaplasia mieloide, policitemia vera en fase gastada, kala-azar, enfermedad de Gaucher, síndrome de Banti. El diagnóstico se confirma observando hipocelularidad en la médula ósea y descartando otros procesos como síndromes mielodisplásicos o HPN.

6.2. Etiología

Aplasias congénitas

A. Anemia de Fanconi

Es un trastorno hereditario con carácter autosómico recesivo que se manifiesta entre los 5 y 10 años y se caracteriza por un trastorno motivado por mutaciones en los genes implicados en la reparación de ADN lo que origina un fallo medular, sensibilidad incrementada a fármacos alquilantes y predisposición a leucemia mieloide aguda y desarrollo de tumores sólidos. Además de la anemia, los niños con aplasia de Fanconi presentan varias malformaciones, fundamentalmente cutáneas (manchas café con leche) y óseas (hipoplasia del pulgar y malformación del radio). Malformaciones menos frecuentes serían las renales, oculares, microcefalia, sordera o retraso mental.

El diagnóstico se realiza demostrando rupturas cromosómicas en linfocitos de sangre periférica expuestos a mitomicina o diepoxibutano y el tratamiento es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

B. Disqueratosis congénita

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

C. Aplasias selectivas congénitas

Se denomina aplasia selectiva a la lesión de la médula ósea que afecta a una sola serie hematopoyética.

- La aplasia selectiva o aplasia pura de células rojas, denominada también eritroblastopenia, es el síndrome de Diamond-Blackfan. Las eritroblastopenias se caracterizan por la casi ausencia de reticulocitos en la sangre periférica.
- Las agranulocitosis congénitas o aplasias puras de serie blanca.

Aplasias adquiridas (ENURM, 19-72)

Son las más frecuentes, dentro de ellas se puede distinguir:

- **Primarias:** la mayoría (hasta el 50% de los casos) son de causa desconocida o idiopáticas. Se trata de una enfermedad de adultos jóvenes con un segundo pico en adultos de 60 años.
- **Secundarias (Tabla 6.1):**
 - Fármacos: cloranfenicol, sulfamidas, sales de oro, tiacidas, antidiabéticos orales, hidantoínas, pirazonas, quinidina, antitiroideos, quimioterápicos como los agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán, etc.
 - Tóxicos: benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, DDT, insecticidas, pegamentos.
 - Radiaciones ionizantes.
 - Virus: aplasias durante la infección vírica o después se han objetivado en las infecciones por VHC, VHB, CMV, VEB, herpes virus (VHH-6), togavirus, rubéola, VIH y parvovirus B-19 (que ocasiona crisis aplásicas en pacientes con procesos hemolíticos crónicos).

Agente etiológico	
Fármacos	Cloranfenicol, sulfamidas, sales de oro, tiacidas, antidiabéticos orales, hidantoínas, pirazonas, quinidina, antitiroideos, quimioterápicos como los agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán...
Tóxicos	Benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, DDT, insecticidas, pegamentos
Radiaciones ionizantes	
Virus	VHC, VHB, CMV, VEB, herpes virus (VHH-6), togavirus, rubéola, VIH y parvovirus B-19
Enfermedades autoinmunitarias	
Gestación	

Tabla 6.1. Etiología de las aplasias adquiridas (ENURM, 19-72).



- Enfermedades autoinmunitarias.
- Gestación.
- Timoma: el 30% de los casos de eritroblastopenia selectiva adquirida se asocian a la presencia de un timoma (pero sólo el 5% de los timomas presentan eritroblastopenia asociada). La mayoría de los casos son mujeres de edad media, en la variante del tumor denominado fusocelular. No siempre se produce la curación de la eritroblastopenia tras la extirpación del timoma (ENURM, 12-19).
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.

6.3. Patogenia de la aplasia

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

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

La mayoría de los casos adquiridos son secundarios a un proceso inmunitario por expansión oligoclonal de células T citotóxicas que secretan interferón y TNF alfa provocan apoptosis de células hematopoyéticas.

6.4. Clínica

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

Se ha de realizar diagnóstico diferencial de las pancitopenias, mediante estudio de médula ósea.

6.5. Criterios de gravedad de la aplasia (ENURM, 19-72)

Anemia aplásica moderada

- Hipocelularidad de la médula ósea inferior al 30%.
- Ausencia de pancitopenia grave.

- Disminución de al menos dos de las tres series por debajo de lo normal.

Anemia aplásica grave

- Hipocelularidad de médula ósea inferior al 25% de la celularidad total hematopoyética normal.
Además existen dos de los siguientes parámetros:
 - Disminución de neutrófilos por debajo de 500/mm³.
 - Trombopenia inferior a 20.000/mm³.
 - Disminución de reticulocitos por debajo del 1% (corregidos por el hematocrito).

Anemia aplásica muy grave

- Si se cumplen los criterios para anemia aplásica grave, y
- Disminución de neutrófilos por debajo de 200/mm³.

6.6. Tratamiento

El tratamiento de elección de la aplasia grave es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante familiar, que consigue curaciones en el 80% de los casos. El problema suele ser que una proporción importante de pacientes con aplasia presentan edades avanzadas, en las que ya no se realiza trasplante de médula (en general, por encima de los 40 años). En los pacientes en los que se plantea la posibilidad de trasplante de médula ósea es importante minimizar el número de transfusiones para evitar la sensibilización del paciente y la generación de anticuerpos irregulares frente a antígenos eritrocitarios y anticuerpos anti-HLA plaquetarios.

La alternativa al trasplante es la administración de globulina antilinfo-citaria o antitimocítica, con ciclosporina como tratamiento inmunosupresor (primera línea para pacientes por encima de 40 años).

Otros tratamientos son:

- Esteroides en dosis altas en eritroblastopenia congénita.
- Como tratamiento sustitutivo en todos los casos, transfusiones.
- El tratamiento del parvovirus B-19 suele ser gammaglobulina intravenosa.
- Factores de crecimiento hematopoyético (Eltrombopag).

Preguntas ENURM

- ENURM 2019: 72
- ENURM 2012: 19

Anemia sideroblástica



7.1. Concepto

Se caracterizan por el depósito patológico de hierro en las mitocondrias de los precursores de la serie roja, dando lugar a eritroblastos en anillo.

7.2. Etiología

Pueden ser congénitas o adquiridas.

Las adquiridas pueden deberse a enfermedades inflamatorias crónicas, fármacos, neoplasias o intoxicaciones. La más común es la intoxicación por plomo.

7.3. Patogenia

Se produce por mutaciones en enzimas encargadas de la síntesis del grupo heme. Por una parte, el depósito de hierro produce eritropoye-

sis ineficaz con la consiguiente elevación de bilirrubina y LDH. Por otra aumenta el hierro tanto circulante como en los depósitos.

7.4. Diagnóstico

Es una anemia microcítica hipocrómica con reticulocitos disminuidos. Se debe hacer diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica. A diferencia de la misma, hay un aumento de ferritina y hemosiderina.

7.5. Tratamiento

En la intoxicación por plomo se administra un quelante.

Preguntas ENURM

→ No hay preguntas ENURM representativas

Síndromes mielodisplásicos



8.1. Definición

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, que se caracterizan por hiperplasia de médula ósea con maduración anómala, que da lugar a displasia (anomalía morfológica) y por tanto citopenias.

Presentan riesgo elevado de desarrollar una leucemia mieloide aguda.

8.2. Epidemiología

Se trata de procesos que son más frecuentes en varones y edades avanzadas (mediana 70 años).

8.3. Etiología

Primarios (o de novo)

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

Se considera por tanto producto del acúmulo de daños genético relacionado con la edad, con mutaciones en varias vías, sobre todo de la regulación epigenética y también en la maquinaria del *splicing* del ARN, respuesta al daño de ADN, y señalización de tirosin-kinasa conducen a la transformación maligna.

Secundarios (de mal pronóstico)

En un 10% de los casos existen factores asociados:

- Adquiridos. Alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II (antraciclinas, mitoxantrona, etopósido), radiaciones o tóxicos como el benzol.
- Hereditarios. Algunos trastornos hematológicos hereditarios como la anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Schachmann-Diamond y síndrome de Diamond-Blackfan se asocian también con un riesgo elevado de SMD.

8.4. Clínica

Generalmente son enfermedades que comienzan con un curso clínico indolente y progresivo.

Típicamente aparecen en personas de edad avanzada. Aparece VCM normal o aumentado, y una anemia progresiva que se caracteriza por ser refractaria a la mayoría de los tratamientos aunque puede presentarse como otra citopenia.

En fases avanzadas, además de la anemia, existen síntomas relacionados con las otras citopenias (menos frecuentes): infecciones derivadas de la leucopenia y trastornos de la hemostasia por la trombopenia. Las visceromegalias son infrecuentes.

Puede haber también sintomatología relacionada con acúmulo excesivo de hierro (hemosiderosis).

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

Recuerda

→ Anciano con anemia de VCM normal o aumentado es un síndrome mielodisplásico hasta que se demuestre lo contrario.

8.5. Diagnóstico

Debe sospecharse SMD en aquellos casos de anemias u otras citopenias inexplicadas que no responden al tratamiento.

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

Sangre periférica

Como datos característicos, se encuentra:

- Serie roja: anemia normocítica o macrocítica, con reticulocitos disminuidos, o al menos, no elevados, junto con alteraciones funcionales de dichos eritrocitos. En un tercio de los pacientes sólo hay anemia.
- Serie blanca: leucopenia, alteraciones en la morfología de los leucocitos (leucocitos hipogranulares o anomalía de pseudopelger. Déficit enzimático como de fosfatasa alcalina leucocitaria).
- En la serie plaquetaria, habitualmente hay trombopenia con anomalías morfológicas y funcionales de las mismas. Existe una variante de síndrome mielodisplásico, asociado a un trastorno

citogenético que es la delección parcial del brazo largo del cromosoma 5 (síndrome 5q-), en donde existe habitualmente trombocitosis y tiene buen pronóstico.

Medula ósea

Se puede encontrar:

- Médula normocelular, hiper celular o hipocelular (relación con las aplasias), aunque habitualmente es hiper celular.
- Displasia de las tres series; es típico el hallazgo de micromegacariocitos. En el 5q- se observan megacariocitos hipobulados.
- En la anemia refractaria sideroblástica se producen trastornos en la biosíntesis del hemo y las porfirinas, lo que ocasiona un incremento en la captación celular de hierro y da lugar a precursores eritroides anormales en médula ósea, como son los sideroblastos en anillo, que se pueden observar con la tinción de Perls.
- Hasta en el 50% de los casos aparecen alteraciones citogenéticas (trisomía 7, trisomía 8) en la médula ósea, lo que confiere un mal pronóstico a la enfermedad.

8.6. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos

Clasificación de la FAB (Tabla 8.1)

- **Anemia refractaria simple (AR).** Se trata de una alteración en la biosíntesis del hemo, que afecta casi exclusivamente a la serie roja. Blastos < 5%.
- **Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS).** Más de un 15% de precursores de la serie roja con hierro de depósito en forma anular alrededor del núcleo (sideroblasto en anillo). Se trata del síndrome mielodisplásico más benigno, y que afecta escasamente a otras series hematológicas.
- **Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB).** Existe en la médula ósea un porcentaje de blastos entre el 5% y el 20% de la celularidad (lo normal es que sea inferior al 5%).
- **Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREBt).** El porcentaje de blastos medulares oscila entre el 20% y el 30% (por encima del 30% se define la leucemia aguda en los criterios de la FAB).
- **Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).** Así denominada por existir una proliferación de la serie mieloide y monocitoide.

		Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos en anillo (%)	Displasias	Monocitos SP
FAB	AR	< 1	< 5	< 15	Sí	-
	ARS	< 1	< 5	≥ 15	Sí	-
	AREB	< 5	5-20	Indiferente	Sí	-
	AREBt	< 5	21-30	Indiferente	Sí	-
	LMMC	< 5	0-20	Indiferente	Sí	≥ 1x10 ⁹ /l

Tabla 8.1. Síndromes mielodisplásicos

Clasificación de la OMS 2008

- Desaparece AREBt (por criterio diagnóstico de la OMS para leucemia aguda ≥ 20% de blastos en médula ósea) y la LMMC, que se considera una mielopatía clonal mixta (SMD/SMPC).
- Aparecen nuevas entidades como la citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM) y el síndrome 5q-.

8.7. Pronóstico

Las variedades de la anemia refractaria simple y la anemia refractaria con sideroblastos en anillo tienen un pronóstico de vida media entre 30 y 60 meses.

La anemia refractaria con exceso de blastos, de 12 a 15 meses; la leucemia mielomonocítica crónica, inferior a un año y la anemia refractaria con exceso de blastos en transformación presenta el peor pronóstico, con una vida media de escasos meses.

Hay que tener en cuenta, además, que las leucemias agudas que proceden de síndromes hematológicos, tales como los síndromes mielodisplásicos u otras enfermedades, tienen un peor pronóstico que las leucemias que surgen *de novo*.

La citogenética también condiciona el pronóstico de la enfermedad; se definen tres categorías de riesgo en función de la citogenética. Es de buen pronóstico la delección 5q-.

8.8. Tratamiento

No existe ningún tratamiento definitivo para esta enfermedad que no sea el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos que está indicado en pacientes jóvenes (< 70 años) con riesgo intermedio o alto. Otros tratamientos alternativos serían:

- Agentes desmetilantes: azacitidina para todos los IPSS y decitabina, en forma de excesos de blastos o IPSS avanzados.
- Fármacos antiangiogénicos-inmunomoduladores: lenalidomida en del (5q).
- Transfusiones de plaquetas y hematíes, si se requieren, para todos los pacientes.
- Terapia quelante de hierro, si precisa.
- GAT y ciclosporina en variantes hipoplásicas.
- Danazol.

Preguntas ENURM

→ No hay preguntas ENURM representativas

Síndromes mieloproliferativos crónicos



9.1. Concepto

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

Todos estos procesos, que son procesos proliferativos y clonales, son auténticas neoplasias de la médula ósea. Tienen un curso crónico. Se caracterizan por aumento del turnover con aumento de LDH, hiperuricemia y aumento de vitamina B₁₂. Suelen cursar con esplenomegalia, por hematopoyesis extramedular.

9.2. Clasificación

Síndromes mieloproliferativos crónicos "clásicos"

- **Policitemia vera.** Es un síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie roja.
- **Leucemia mieloide o granulocítica crónica.** Síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie blanca.
- **Trombocitemia esencial.** Síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie megacariocítica-plaquetaria.
- **Mielofibrosis con metaplasia mieloide o mielofibrosis agnógena.** Predomina un proceso formador de tejido fibroso colagénico.

Síndromes mieloproliferativos crónicos "NO clásicos"

- **Leucemia neutrofilica crónica.**
- **Leucemia eosinofílica crónica.**
- **Mastocitosis sistémica.**

9.3. Alteraciones genéticas recurrentes

- **Mutación (JAK2V617F)** de la **kinasa de tirosina JAK2**. En más del 95% de los casos de PV y en el 50-60% de TE y MF, en el cromosoma 9p, con formación espontánea de colonias eritroides (espontánea se refiere a que se produce en ausencia de EPO).

También se ha descrito es el 50% de los casos de Budd-Chiari idiopáticos (probablemente formas de NMPC ocultas) y rara vez en LAM (aunque provengan de una NMPC) En la TE la existencia de la mutación aumenta el riesgo de trombosis arterial.

- **Gen de fusión BCR-ABL1** resultado de la t(9; 22) Cr Philadelphia. Presente entre el 90-95% de los casos de LMC. El cromosoma Philadelphia consiste en una translocación del material genético entre los cromosomas 9 y 22. Dicha translocación cromosómica da lugar a la unión del oncogén ABL del cromosoma 9 con el oncogén BCR del cromosoma 22, originando un híbrido anormal BCR/ABL, que es el causante de la enfermedad, a través de la tirosina-cinasa P-210, que facilita la proliferación e inhibe la apoptosis celular.

Este cromosoma Philadelphia aparece no solamente en las células precursoras de la serie blanca, sino también en precursores eritroides y megacariocitos y hasta en el 20% de los casos en linfocitos, fundamentalmente de la serie B.

Durante la fase acelerada o blástica (que se detallará más adelante) se conserva el cromosoma Philadelphia pero además aparecen otras alteraciones.

9.4. Policitemia vera

Concepto

La policitemia vera es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por un aumento de la producción de las células rojas independientemente de los mecanismos que regulan la eritropoyesis normal.

Casi todos los pacientes son portadores de la mutación *JAK2V617F* u otra mutación de *JAK2* que favorezca la proliferación de granulocitos, megacariocitos y eritrocitos dando lugar a una situación de "panmielosis".

La diferencia fundamental con el resto de situaciones en las que se incrementan los glóbulos rojos (poliglobulia secundaria) es que en estas últimas entidades existe un exceso sanguíneo de eritropoyetina.

La policitemia vera es un proceso trifásico con una primera fase en la que predomina una eritrocitosis moderada o *borderline*, una segunda fase en la que existe una marcada policitemia asociada a un aumento

marcado de la masa eritrocitaria y una fase gastada o pospolicitémica en la que las citopenias se asocian a hematopoyesis ineficaz, fibrosis medular, hematopoyesis extramedular e hiperesplenismo. La historia natural de la enfermedad incluye evolución (en porcentajes bajos) a una fase mielodisplásica preleucémica o a LMA que puede incrementarse con el tratamiento citostático.

Epidemiología

Aparece habitualmente en varones de edad media y de causa desconocida, con una incidencia anual de 1-3 casos/100.000, similar a la TE.

Clínica

A. Fase prodrómica o prepolicitémica

Niveles de hemoglobina o volumen de células rojas no suficientemente elevado para establecer el diagnóstico.

B. Fase policitémica

Se caracteriza por signos y síntomas tales como la rubicundez cutánea o mucosa, cefalea, acúfenos, mareos, parestesias, trastornos neurológicos derivados de la dificultad de la circulación sanguínea en el cerebro, hiperviscosidad, trombosis, hemorragias (por alteración de la función plaquetaria por hiperviscosidad), síntomas de hipermetabolismo tales como la disminución de peso y la sudoración nocturna, hipersensibilidad ósea, prurito por incremento de la secreción de histamina al incrementarse la cantidad de basófilos) e hipertensión arterial por el aumento de la viscosidad de la sangre. Como características propias de todos los síndromes mieloproliferativos, la policitemia *vera* suele cursar con esplenomegalia en el 75% de los casos y hepatomegalia, hasta en la tercera parte.

Como anomalías de laboratorio, se encontrará:

- Incremento del número de hematíes, disminución del volumen corpuscular medio (por disminución del hierro en cada hematíe).
- Respecto a la serie blanca, existe un incremento de leucocitos, fundamentalmente neutrófilos, que, a diferencia de la leucemia mieloide crónica, presentan un aumento de la fosfatasa alcalina leucocitaria.
- Existe una disminución de la eritropoyetina sérica y un aumento de la vitamina B₁₂ sérica.
- Hay también trombocitosis con alteración del funcionamiento plaquetario.
- En la médula ósea, se encontrará una hiperplasia de las tres series, predominantemente de la serie roja.
- Detección de JAK2V617F u otras mutaciones funcionalmente similares (JAK2 Exon 12).

C. Fase gastada o de fibrosis pospolicitémica

Se produce una disminución progresiva de proliferación clonal, lo que se traduce en una disminución progresiva del hematocrito, hasta incluso ocasionarse anemia, y una tendencia progresiva a la fibrosis medular. La transformación puede ocurrir de varios meses a varios años después del diagnóstico de policitemia *vera*.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de policitemia *vera* propuestos por la OMS se recogen en la **Tabla 9.1**. Actualmente existen unos criterios diagnósticos más sencillos:

- **Criterios mayores:**
 - Hemoglobina mayor de 18,5 g/dL en hombres o 16,5 en mujeres.
 - Médula ósea hiper celular y panmielosis.
 - JAK2.

Criterios	Policitemia vera	Trombocitemia esencial	Mielofibrosis primaria
Criterios mayores	1. Hb > 18,5 g/dl (H) > 16,5 g/dl (M)	1. Recuento plaquetario mantenido ≥ 450x103/dl	1. Proliferación de megacariocitos y atipia acompañando a fibrosis reticulínica o colágena en MO
	O: Hb > percentil 99 para la edad sexo o altitud de residencia	2. Médula ósea con proliferación de los megacariocitos: aumentados en número, grandes y maduros. Aumento de otras series no significativo	O: En ausencia de fibrosis reticulínica, los cambios megacariocíticos deben estar acompañados por aumento de la celularidad medular, proliferación granulocítica y descenso de la eritropoyesis
	O: Hb 17 g/dl (H) o > 15 g/dl (M) si está asociado con un incremento basal de 2 g/dl no atribuible a la corrección de una ferropenia	3. No cumple los criterios de la OMS para PV, MFP, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide	2. No cumple los criterios de la OMS para LMC, PV, SMD u otra neoplasia mieloide
	O: Elevación de la masa eritrocitaria > 25% sobre el valor de la media	4. Presencia de JAK2V617F u otro marcador clonal	3. Presencia de JAK2V617F u otro marcador clonal
	2. Presencia de la mutación JAK2 V617F o similar	O: No evidencia de trombocitosis reactiva	O: No evidencia de fibrosis reactiva
Criterios menores	1. Médula ósea hiper celular y panmielosis		1. Leucoeritroblastosis
	2. EPO será baja		2. Aumento de la LDH sérica
	3. Crecimiento de colonias eritroides endógenas		3. Anemia
			4. Esplenomegalia palpable
Combinaciones para el diagnóstico	Los 2 criterios mayores + 1 criterio menor	Se deben cumplir los 4 criterios	Los 3 criterios mayores + 2 criterios menores
	El primer criterio mayor + 2 criterios menores		

Tabla 9.1. Criterios diagnósticos de la OMS para síndromes mieloproliferativos



- **Criterios menores:**
 - EPO sérica disminuida.

Son necesarios los tres criterios mayores o dos mayores y uno menor para poder hacer el diagnóstico de policitemia vera.

Pronóstico

Se trata de una enfermedad incurable, a menos que se realice un trasplante de precursores hematopoyéticos. La mediana de supervivencia es de 14 años (24 años en menores de 60 años, con tratamiento).

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

Tratamiento (Tabla 9.2)

- **Pacientes con PV de bajo riesgo.** En estos casos la flebotomía (sangrías) son la base del tratamiento con el fin de alcanzar un hematocrito menor del 45% en hombres y menor del 42% en mujeres.
- **Pacientes con PV de alto riesgo.** Deben recibir tratamiento mielosupresor, en ocasiones asociado con flebotomía. La hidroxiurea es el tratamiento de elección actual entre los citostáticos.
- **Otros fármacos empleados en PV:**
 - **Ácido acetilsalicílico (AAS):** a dosis bajas se usa en ambos grupos de riesgo ya que protege contra los eventos cardiovasculares asociados a la PV.
 - **El interferón gamma:** es un agente no citotóxico preferible en pacientes menores de 50 años, mujeres en edad fértil y, puesto que no atraviesa la barrera placentaria, en situaciones que precisen citorreducción durante el embarazo.
 - **El anagrelida:** se utiliza en el control del recuento plaquetario en pacientes refractarios o que toleran mal la hidroxiurea y la medicación antitrombótica.
 - **Busulfán.**

Categoría de riesgo	Factores de riesgo	Pv	Te
Bajo	Edad < 60 y no eventos cardiovasculares previos	Flebotomías + AAS a dosis bajas	Nada, o AAS a dosis bajas
Medio	Factores de riesgo cardiovascular		AAS a dosis bajas
Alto	Edad > 60 y eventos cardiovasculares previos	Mielosupresión y flebotomías	Mielosupresión
		AAS a dosis bajas	AAS a dosis bajas

Tabla 9.2. Tratamiento en función del riesgo para PV y TE

9.5. Mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide o mielofibrosis agnógena

Concepto

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

Etiopatogenia

El evento inicial en la enfermedad consiste en una proliferación de megacariocitos en la médula ósea, con su muerte intramedular y liberación local de varios factores estimuladores de los fibroblastos y, por tanto, de la formación de tejido fibroso.

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

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

Clínica

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

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

Diagnóstico

- **Sangre periférica.** Dado que la enfermedad se caracteriza por una fibrosis medular y mieloptisis (ocupación de la médula normal), es característica la presencia en sangre periférica de la denominada reacción leucoeritroblástica (formas jóvenes de todas las series hematopoyéticas) y dacriocitos o hematíes en forma de lágrima. El diagnóstico se confirma mediante el estudio de la médula ósea.
- **Médula ósea.** Presenta un aspirado seco, en virtud de la fibrosis medular y una biopsia que pone de manifiesto la fibrosis. Hasta en la mitad de los pacientes existen alteraciones cromosómicas especialmente en el 7, 8 y 9.

Diagnóstico diferencial con otras mielofibrosis

Otros procesos, aparte de esta entidad, cursan con fibrosis medular importante. Entre los más frecuentes cabe destacar la llamada mie-

lofibrosis aguda o leucemia aguda megacarioblástica (LAM-M7), la tricoleucemia o leucemia de células peludas, síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos, fundamentalmente la enfermedad de Hodgkin), metástasis medulares, tuberculosis, Paget óseo y mastocitosis.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento útil, excepto el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en personas jóvenes. La mediana de supervivencia es de 6 años.

En situaciones en las que la esplenomegalia es masiva o produce síntomas graves, se aconseja la esplenectomía. Hay que tener en cuenta que, tras la esplenectomía, la mayor masa hematopoyética queda albergada en el hígado, lo que ocasiona una hepatomegalia progresiva.

En fase proliferativa, se emplea hidroxiurea, y en fase fibrótica el inhibidor de JAK1 y JAK2 ruxolitinib reduce la esplenomegalia y mejora los síntomas constitucionales. Danazol y talidomida o lenalidomida con esteroides pueden mejorar la anemia.

9.6. Trombocitosis o trombocitemia esencial

Concepto

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

Clínica

Más de la mitad de los pacientes están asintomáticos y la trombocitosis se descubre de manera ocasional. En el resto de pacientes se manifiesta fundamentalmente por fenómenos hemorrágicos y/o trombóticos (la manifestación más frecuente de oclusión microvascular es un dolor urente en manos, pies y dedos, denominado eritromelalgia). Puede presentarse esplenomegalia, pero ésta es menos frecuente que en otros síndromes mieloproliferativos crónicos, como consecuencia de infartos esplénicos de repetición por la trombocitosis. Excepcionalmente evoluciona hacia leucemia aguda.

Diagnóstico

Existen unos nuevos criterios diagnósticos de trombocitemia esencial propuestos por la OMS en 2008 (véase la **Tabla 9.2**).

Tratamiento

- **Pacientes con TE de bajo riesgo.** Los pacientes de bajo riesgo, sin factores de riesgo vascular y menores de 60 años no precisan tratamiento. AAS a dosis bajas si existe mutación JAK2.
- **Pacientes con TE de alto riesgo.** Deben recibir tratamiento mielosupresor hasta alcanzar un recuento plaquetario entre 400.000- 450.000/dl. La hidroxiurea es el tratamiento de elec-

ción actual entre los citostáticos. AAS a dosis baja (excepto en trombocitosis extremas, ya que puede incrementar la tendencia al sangrado).

Las indicaciones de anagrelide, hidroxiurea y bursulfán son las mismas que para la PV.

9.7. Leucemia mieloide crónica (BCR/ABL1-positiva)

Concepto

Se trata de una neoplasia mieloproliferativa crónica, en la que predomina la proliferación de la serie mieloide.

Epidemiología

Aparece en personas de 50-60 años de media con ligera predominancia en el género masculino.

Etiopatogenia

La leucemia mieloide crónica (LMC) está claramente relacionada con un marcador citogenético, el cromosoma Philadelphia t(9;22) que aparece hasta en el 95% de los casos.

Clínica

- Entre un 20-40% de pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico y se observa un aumento del recuento de leucocitos en un análisis de rutina.
- La sintomatología típica:
 - Hipermetabolismo: se presenta como astenia, pérdida de peso y sudoración nocturna.
 - Hepatoesplenomegalia: debido a la infiltración por granulocitos en distintos estadios de maduración.
 - Síndrome anémico progresivo.

Diagnóstico

- **Sangre periférica:**
 - **Hemograma:** se encuentra con incremento de los glóbulos blancos en todas sus etapas madurativas (promielocitos, mielocitos y metamielocitos, predominantemente, pero también eosinófilos, basófilos, algunos blastos e incluso monocitos). Respecto a la serie roja, suele existir una anemia normocítica normocrómica con un número no elevado de reticulocitos. La serie plaquetaria puede presentar desde trombopenia hasta trombocitosis.
 - **Bioquímica:** es característica la disminución de algunos enzimas de los neutrófilos, tales como descenso de la fosfatasa alcalina leucocitaria y la mieloperoxidasa o lactoferrina.
- **Médula ósea. Citomorfología:** característicamente es hiperplásica, con un incremento de la relación mieloide/eritroide.



- **Citogenética.** Al diagnóstico, el 95% de los casos de LMC presentan la translocación característica (9;22).

Fases de la leucemia mieloide crónica

Se trata de una enfermedad bifásica o trifásica con una fase inicial crónica indolente seguida por una fase acelerada, una fase blástica o ambas simultáneamente.

- **Fase crónica:** es la fase en la que se muestra un aumento progresivo de la proliferación de serie blanca, acompañada de desdiferenciación, o aparición de células inmaduras en sangre periférica. Todo ello se acompaña de una anemia progresiva y hepatoesplenomegalia.
- **Fase acelerada:** existe un incremento llamativo de la hepatoesplenomegalia al mismo tiempo que infiltración de órganos por las células leucémicas y aumenta el porcentaje de células blásticas, tanto en la médula ósea como en la sangre periférica.
- **Fase blástica o fase de transformación a leucemia aguda:** definida cuando el porcentaje de blastos en médula ósea es superior al 20% ($\geq 15\%$ en sangre periférica). Durante la fase de transformación, que ocurre en el 80% de los pacientes, predomina la leucemia aguda de tipo no linfóide o mieloblástica. En un 25% de los casos, esta transformación puede ser en leucemia aguda linfoblástica. Presenta peor pronóstico que las leucemias agudas de novo. Aunque la fase blástica o transformación en leucemia aguda ocurre casi siempre en la médula ósea, excep-

cionalmente pueden malignizarse las células leucémicas localizadas en otros órganos, originándose tumores que reciben el nombre de sarcomas granulocíticos o cloromas.

Tratamiento

Es curativo el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, que presenta mejores resultados en los dos primeros años de enfermedad; no se emplea en fase crónica, a menos que haya resistencia a fármacos, aunque sí en fase acelerada.

El imatinib es el tratamiento inicial de elección. El mesilato de imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-cinasa que produce un elevado porcentaje de respuestas hematológicas y citogenéticas. El mecanismo de resistencia al imatinib suele ser una mutación en la cinasa.

El tratamiento de la fase blástica es habitualmente insatisfactorio, dado el mal pronóstico de la leucemia aguda. Esta fase blástica tiene peor pronóstico si es de tipo mieloblástico, mientras que si es de tipo linfoblástico, el pronóstico no es tan malo.

Preguntas ENURM

→ No hay preguntas ENURM representativas

Procesos tumorales de la serie blanca



Dependiendo del estadio madurativo de la célula blanca y del lugar donde prolifera se originan distintas neoplasias.

10.1. Síndromes linfoproliferativos crónicos

Leucemia linfática crónica (LLC)

A. Concepto

Es una neoplasia monoclonal de linfocitos, habitualmente B, funcionalmente incompetentes, con la vida media alargada que se van acumulando progresivamente. A pesar de tener gran cantidad de linfocitos B, hay inmunodeficiencia humoral, ya que casi nunca secretan inmunoglobulina.

B. Epidemiología

Constituye aproximadamente el 25% de todas las leucemias, y es la forma más frecuente de leucemia en ancianos. Habitualmente se manifiesta en personas con una mediana de edad al diagnóstico de 55 años, es más frecuente en hombres que en mujeres.

C. Clínica

- **Inicialmente:** los pacientes están asintomáticos y puede hacerse el diagnóstico por un hallazgo casual de linfocitosis en sangre periférica.
- **Conforme progresa la enfermedad:** se producen síndrome anémico (por infiltración de la médula ósea [MO]), síntomas B (fiebre sin infección, pérdida de peso, sudoración nocturna), hepatoesplenomegalia e infiltración de órganos, fundamentalmente adenopatías.
- **En enfermedad avanzada:** los pacientes desarrollan trombopenia e infecciones de repetición como consecuencia de la inmunodeficiencia humoral (hipogammaglobulinemia).

Ocasionalmente se puede encontrar anemias inmunohemolíticas o trombopenias autoinmunitarias, dado que la leucemia linfática crónica es un trastorno en el que aparecen con frecuencia fenómenos inmunológicos.

A la combinación de anemia y trombopenia inmunes se denomina síndrome de Evans.

En algunos casos la leucemia linfática crónica puede transformarse en otra entidad, como linfoma de célula grande (linfoma de alta agresividad, generalmente inmunoblástico), situación que recibe el nombre de síndrome de Richter. La transformación más frecuente es a leucemia prolinfocítica, que tiene mal pronóstico.

D. Diagnóstico

Se presenta como una leucocitosis con linfocitosis absoluta de pequeño tamaño y morfología normal.

Una característica citológica de las células de la leucemia linfática crónica es la presencia de las denominadas manchas de Gumprecht.

E. Criterios diagnósticos

- Linfocitosis absoluta en sangre periférica con recuentos linfocitarios de $15 \times 10^3/\text{dl}$ o mayores, con linfocitos morfológicamente maduros y mantenida en el tiempo al menos cuatro semanas.
- Al menos un 30% de linfocitos presentes en una médula ósea normocelular o hipercelular.
- Inmunofenotipo de célula B monoclonal expresado por la mayoría de la población de linfocitos en sangre periférica, con niveles bajos de inmunoglobulinas de superficie.
- Se puede estudiar la citogenética y el inmunofenotipo.

F. Estadificación

Se utilizan formas de estadificación específicas para esta enfermedad, de las que existen fundamentalmente dos basadas en la evolución natural de la enfermedad.

G. Clasificación de Rai

- **Estadio 0:** linfocitosis absoluta en sangre periférica y/o MO superior a $15.000/\text{mm}^3$.
- **Estadio I:** linfocitosis con adenopatías.
- **Estadio II:** linfocitosis más esplenomegalia y/o hepatomegalia (con o sin adenopatías).
- **Estadio III:** linfocitosis más anemia inferior a 11 g/dl de hemoglobina en varones y 10 g/dl en mujeres.
- **Estadio IV:** linfocitosis más trombopenia inferior a $100.000/\text{mm}^3$.

Rai 0 indica bajo riesgo, Rai I y II, riesgo intermedio y Rai III y IV, alto riesgo.



H. Estadificación de Binet

- **Estadio A:** leucemia sin anemia ni trombopenia, y con menos de tres áreas linfoides afectadas.
- **Estadio B:** leucemia sin anemia ni trombopenia, pero con tres o más áreas linfoides afectadas.
- **Estadio C:** leucemia con anemia y/o trombopenia.

En esta última clasificación, el estadio A tiene un pronóstico de vida media superior a diez años, el B de unos siete años y el C de unos dos años.

I. Tratamiento

En fase asintomática, es preferible la observación de los pacientes sin realizar tratamiento. Para iniciar tratamiento debe existir enfermedad activa con esplenomegalia, linfocitosis progresiva, anemia o trombopenia autoinmune...

Una vez activa la enfermedad, los regímenes que existen en la actualidad son:

- **Regímenes en monoterapia:** los regímenes de agentes quimioterápicos en monoterapia se utilizan en la actualidad en pacientes ancianos y con comorbilidades. El agente de elección es el clorambucilo por su bajo precio, baja toxicidad y que se puede administrar por vía oral. Puede asociarse a corticoides si desarrollan procesos.
- **Regímenes de poliquimioterapia:** el régimen de elección en pacientes jóvenes es la poliquimioterapia con el esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD 20).

Tricoleucemia o leucemia de células peludas

Es una forma especial de leucemia, habitualmente B. Desde el punto de vista morfológico, las células presentan unas proyecciones citoplásmicas en forma de pelos, que dan nombre a la entidad (célula peluda o tricoleucocito).

Desde el punto de vista clínico, se trata de personas de edad media que cursan con pancitopenia (a diferencia de la mayoría de las leucemias, que cursan con incremento de células sanguíneas), y esplenomegalia progresiva hasta hacerse masiva con escasas adenopatías. El diagnóstico se basa en el estudio de la sangre periférica y de la médula ósea, teniendo en cuenta que el aspirado medular es seco, como consecuencia de la intensa fibrosis medular acompañante al tumor. Por este motivo, es imprescindible la realización de biopsia.

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

J. Tratamiento

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

macológicos, cladribina (2-clorodesoxiadenosina), fármaco de primera elección actualmente con más del 95% de remisiones completas.

10.2. Leucemias agudas (Figura 10.1)

Se caracterizan por la proliferación de células blancas inmaduras llamadas blastos, que infiltran la médula ósea en un porcentaje mayor al 20% y van sustituyendo progresivamente al tejido hematopoyético normal, ocasionando descenso de las células normales de las tres series.

Se han descrito varios factores asociados a leucemia como radiaciones ionizantes, factores genéticos, factores químicos, tratamientos previos con quimioterapia, retrovirus, etc.

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

La leucemia aguda linfoblástica es la leucemia más frecuente en la población pediátrica, con un pico de incidencia entre los 2 y 3 años. La leucemia aguda mieloblástica, sin embargo, es una enfermedad de adultos, con una edad media al diagnóstico alrededor de 60 años, y cuya frecuencia aumenta con la edad.

Clasificación de las leucemias agudas

Desde el punto de vista etiológico, las leucemias agudas se clasifican en leucemias *de novo* y leucemias secundarias (tratamiento quimioterápico/radioterápico previo o evolución clonal de otra enfermedad hematológica).

Según la línea hematopoyética de origen las leucemias se subdividen en:

- **Leucemias agudas mieloblásticas o no linfoides** (serie roja o eritroide, serie leucocitaria o granulomonocítica y serie plaquetaria). La presencia de mieloperoxidasa positiva o bastones de Auer en las células son diagnósticos de estirpe mieloide, aunque no todas las leucemias agudas mieloblásticas tengan esta característica.
- **Leucemias agudas linfoblásticas** (línea linfóide B o T) para los principales marcadores inmunofenotípicos de cada línea.

A. Clasificación de las leucemias agudas mieloblásticas

Clasificación FAB/según criterios morfológicos histoquímicos:

- **M0:** leucemia aguda mieloblástica mínimamente diferenciada.
- **M1:** leucemia aguda mieloblástica con escasa maduración.
- **M2:** leucemia aguda mieloblástica con maduración.
- **M3:** leucemia aguda promielocítica.
- **M4:** leucemia aguda mielomonocítica. Variante con eosinofilia M4Eo.
- **M5:** leucemia aguda monoblástica. M5a sin diferenciación y M5b con diferenciación monocítica.
- **M6:** eritroleucemia.
- **M7:** leucemia aguda megacarioblástica.

Esta clasificación se hace por el estadio de madurez de la serie mieloide, de lo más inmaduro a lo más maduro. Así, la leucemia M0 es

indiferenciada. De M1 a M3 son de granulocitos. M5 es leucemia de monocitos. M4 son granulomonocíticas. M6 es de serie roja, eritroblastos y M7 de plaquetar, megacariocitos.

Los cuerpos o bastones de Auer son especialmente frecuentes en las variantes M2 y M3, y menos en la M1.

La clasificación de la OMS añade criterios citogenéticos y clínicos con significación pronóstica. Hace referencia a mutaciones características de cada tipo. La más relevante es la t(15;17) en las M3, que da lugar a alteración molecular PML/RAR.

B. Clasificación de las leucemias agudas linfoblásticas

Clasificación morfológica:

- **L1:** leucemia aguda de blastos pequeños.
- **L2:** leucemia aguda de blastos grandes.
- **L3:** Leucemia aguda tipo Burkitt, con citoplasma vacuolado y típica imagen histológica en cielo estrellado.

Clasificación inmunológica: según la existencia de determinados marcadores inmunológicos que definen la línea linfocítica o, dicho de otra forma, el estadio madurativo de origen, las leucemias agudas linfoblásticas se subdividen en los siguientes grupos:

- **Inmunofenotipo B/leucemia linfoblástica B** (definido por los marcadores CD79a citoplasmático, CD22 citoplasmático, CD19 positivos).
 - **LALB1, pre-B o pro-B.** Leucemia aguda linfoblástica de precursor B precoz. Se caracteriza por la positividad de marcadores inmaduros (TdT+ y CD34+) y negatividad de marcadores maduros (CD20-). Es CD10 negativa.
 - **LALB2.** Leucemia aguda linfoblástica B común. Se caracteriza por tener además positividad para el marcador CALLA o CD10.
 - **LALB3.** Leucemia aguda linfoblástica pre-B. Sus células presentan, por su estadio algo mayor de maduración, cadenas pesadas de las inmunoglobulinas intracitoplasmáticas, que son negativas en los estadios anteriores.
 - **LALB4 o leucemia aguda linfoblástica B madura o tipo Burkitt.** El rasgo distintivo es que los blastos tienen, debido a su madurez, inmunoglobulinas de superficie positivas. Además, son negativas para TdT, a diferencia del resto de variantes de inmunofenotipo B. Son positivas también para los marcadores más maduros (p. ej., CD20+).
- **Inmunofenotipo T/leucemia linfoblástica T** (definido por el marcador CD3 citoplasmático+).

Clínica de las leucemias agudas

Las manifestaciones clínicas de las leucemias agudas se deben por una parte al desplazamiento progresivo de la hematopoyesis normal por los blastos en la médula ósea, y por otra parte a la infiltración blástica de otros tejidos u órganos.

El fracaso de la hemopoyesis produce citopenias periféricas, lo que conlleva síndrome anémico, neutropenia progresiva con infecciones de repetición y trombopenia con hemorragias.

En la variante M3 o promielocítica, además, es característica la aparición de coagulación intravascular diseminada, que puede ser grave y conlleva un importante riesgo de hemorragia cerebral. La CID responde de forma rápida al inicio del tratamiento con ácido transretinoico específico de esta variante leucémica.

Aunque de forma menos frecuente, la variante M5 también puede asociarse con CID.

La infiltración blástica de otros órganos produce la aparición de hepatoesplenomegalia, adenopatías, dolor óseo, infiltración del sistema nervioso central (fundamentalmente en las leucemias agudas linfoblásticas y las variantes M4 y M5), masa mediastínica por crecimiento del timo (sobre todo, en la leucemia aguda linfoblástica T), infiltración de piel y encías (básicamente en las variantes M4 y M5) e infiltración testicular en las leucemias agudas linfoblásticas.

Además pueden presentar síndrome constitucional, con astenia, anorexia y pérdida de peso.

C. Datos de laboratorio

Normalmente se objetivan citopenias (anemia, trombopenia, neutropenia) y presencia de blastos en sangre periférica, aunque hay que tener en cuenta que inicialmente, hasta el 10% de las leucemias pueden presentar un hemograma sólo con leves alteraciones y sin presencia de blastos (leucemia aleucémica). El recuento leucocitario puede ser alto, bajo o normal.

El diagnóstico se basa en la punción medular, objetivando infiltración por blastos superior al 20% de la celularidad medular. Como otros parámetros de laboratorio, se puede encontrar un incremento de LDH y ácido úrico en suero en todas las leucemias agudas.

D. Pronóstico y tratamiento

El tratamiento de las leucemias agudas tiene como finalidad la remisión completa de la enfermedad.

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

Actualmente se incorporan técnicas genéticas (si hay alteraciones al diagnóstico) e inmunofenotípicas para detectar la presencia de enfermedad mínima residual. Esta estrategia es especialmente importante en la variedad LAM-M3 y las leucemias linfoblásticas, en las que la detección de enfermedad mínima residual ha demostrado tener importancia pronóstica y conlleva decisiones en cuanto a una intensificación del tratamiento.

Factores pronósticos desfavorables en la LAM son la edad avanzada (> 60 años), mal estado general, leucocitosis al diagnóstico $> 20.000/\text{mm}^3$, variantes M0, M5, M6 y M7, alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, LAM secundarias y no alcanzar la remisión completa con el primer ciclo de inducción.



De ellas, las alteraciones citogenéticas son el factor pronóstico más importante y el que mejor predice la respuesta al tratamiento. En base a ellas se definen los grupos de riesgo en pronóstico favorable, desfavorable o intermedio.

En cuanto a las LAL, de acuerdo con los factores pronósticos se establecen dos grupos de riesgo estándar y alto riesgo.

Son de alto riesgo las LAL con:

- Edad en niños menores de 1 año o mayores de 9 años.
- Edad en adultos mayor de 30 años.
- Leucocitosis $> 30.000/\text{mm}^3$ en LAL-B y > 100.000 en LAL-T.
- Alt. genéticas: t(9;22), hipoploidía, t(4;11) u otras con reordenamiento del MLL(11q23), t(1;19), cariotipo complejo.
- Respuesta lenta en el día +14 y al final de la inducción.
- Enfermedad residual positiva tras el tratamiento.

La respuesta al tratamiento es la variable pronóstica más importante.

E. Tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica

- **Inducción** con antraciclina y Ara-C. No se precisa neuroprofilaxis, excepto en variantes M4 y M5, por su mayor capacidad de infiltrar SNC.
- **Consolidación.** Igual a la inducción o con Ara-C a altas dosis.
- **Intensificación:**
 - LAM de buen pronóstico sin factores de mal pronóstico: Ara-C en altas dosis.

- LAM en grupo de riesgo citogenético de pronóstico desfavorable: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Si no es posible el alogénico por edad o porque no hay donante, se opta por autólogo.
- Si al hacer inducción no se consigue la remisión completa se hace un nuevo ciclo de reinducción.
- En la LAM-M3, el tratamiento se basa en la combinación de ácido transretinoico (ATRA) y quimioterapia con una duración total de dos años.

F. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica

- **Inducción.** Se inicia con lo que se denomina quimioterapia de inducción a la remisión, consistente en la asociación de vincristina, prednisona, L-asparaginasa y antraciclina (VPDL-Asp).
- **Consolidación.** Tras alcanzar la remisión completa, se realiza consolidación con metotrexato, Ara-C y otros fármacos.
- **Mantenimiento.** Posteriormente se precisa un tratamiento de mantenimiento, que consiste en la asociación de 6-mercaptopurina y metotrexato, y ocasionalmente vincristina y prednisona durante un total de dos años.
- **Otros aspectos.** Siempre se debe hacer neuroprofilaxis junto con cada ciclo de quimioterapia, ya que sin ella se produce recidiva meníngea hasta en el 50% de los casos, al persistir las células leucémicas dentro del sistema nervioso por la dificultad de la quimioterapia para atravesar la barrera hematoencefálica. La neuroprofilaxis se realiza con quimioterapia intratecal con metotrexato, Ara-C y esteroides.

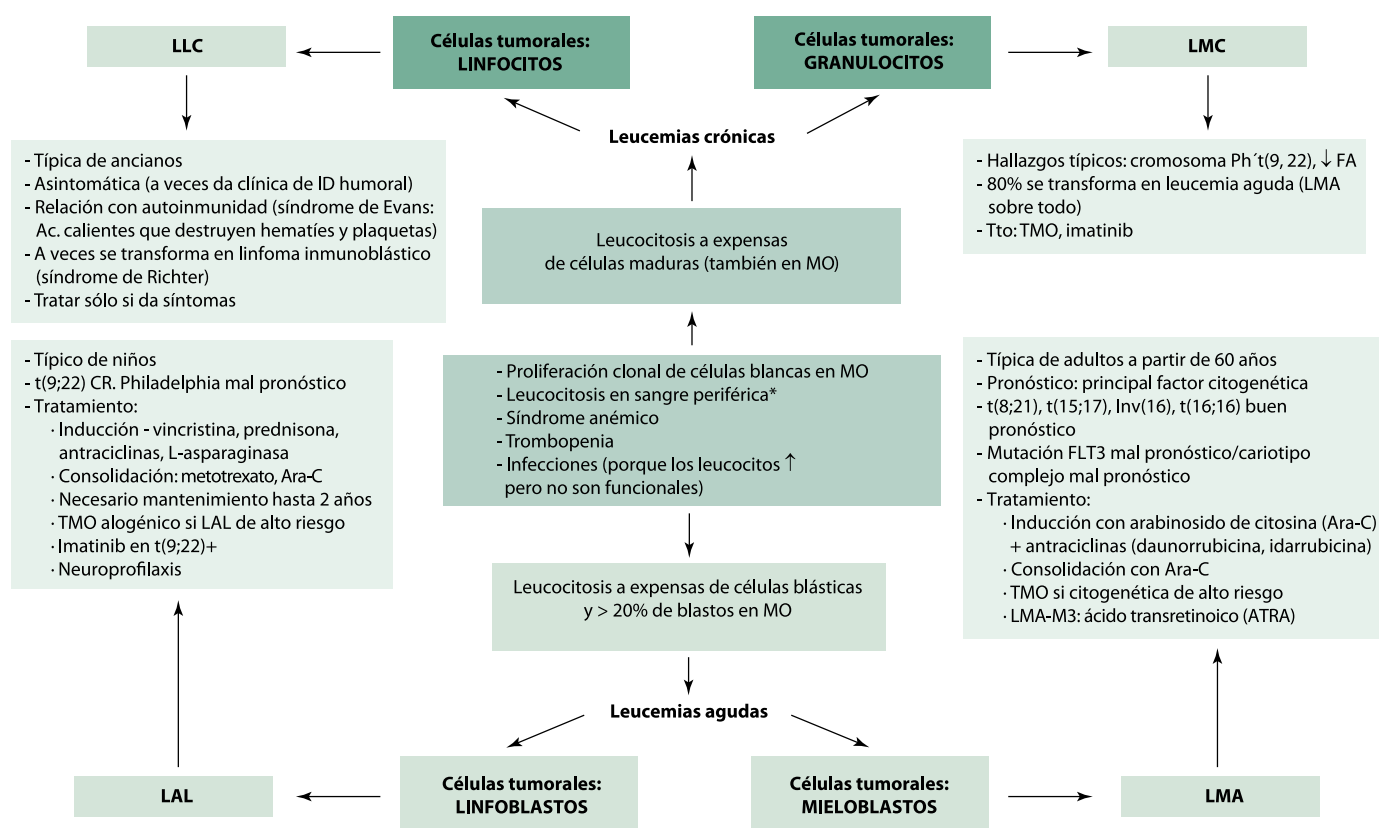


Figura 10.1. Leucemias agudas y crónicas

10.3. Linfomas

Linfoma de Hodgkin

Es una neoplasia linfoide monoclonal de origen B, en donde la célula neoplásica característica es la denominada célula de Reed-Sternberg. Constituye un 1% de todas las neoplasias y es más frecuente en varones.

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

La etiología es desconocida. En la forma clásica de linfoma de Hodgkin el virus de Epstein Barr parece tener algún papel etiopatogénico, ya que con frecuencia (aproximadamente la mitad de los casos) se demuestra infección por EBV de las células neoplásicas mediante la tinción inmunohistoquímica de proteínas del virus.

A. Anatomía patológica/clasificación

- **Célula de Reed-Sternberg.** El linfoma de Hodgkin se define por la presencia de células de Reed-Sternberg en biopsia, que es un linfocito B activado del centro germinal con abundante citoplasma y núcleo bilobulado con grandes nucléolos que se tiñen con azul Giemsa. Por esta morfología se las ha denominado células en ojos de búho. No son patognomónicas del linfoma Hodgkin.
Presenta como marcadores específicos el CD15 y el CD30 o KI-1.

Además existen otras células como la célula de Hodgkin y células lacunares, características de esta entidad. Acompañando a estas células nos encontramos en la biopsia de la enfermedad de Hodgkin un fondo inflamatorio no neoplásico como linfocitos pequeños reactivos, histiocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos.

B. Clasificación de la OMS

- **Linfoma de Hodgkin variedad predominio linfocítico nodular.** Neoplasia linfoide B que se caracteriza por crecimiento nodular y cuya célula tumoral característica es la célula L-H o en palomita de maíz. Se presenta, sobre todo, en varones entre 30-50 años y habitualmente en estadios localizados I y II. No tiene relación con el VEB. Es de crecimiento lento y frecuentemente tiene recidiva local.
- **Linfoma de Hodgkin clásico.** En la forma clásica se reconocen cuatro variantes histológicas:
 - **Predominio linfocítico.** Entre el 5% y el 15% de los casos. Es el de mejor pronóstico y generalmente afecta a personas de edad media. Histológicamente se caracteriza por células tumorales de Reed-Sternberg y de Hodgkin salpicadas sobre un fondo compuesto por linfocitos pequeños reactivos. No se suele acompañar de síntomas B y se presenta en estadios localizados.
 - **Esclerosis nodular.** Constituye la variedad histológica más frecuente (del 40 al 75% de los casos), y es la segunda en mejor pronóstico tras la de predominio linfocítico. Se caracteriza por la presencia de bandas de fibrosis rodeando nódulos

tumorales. Son típicas de esta variedad histológica las células lacunares. Es propio de mujeres jóvenes, suele acompañarse de prurito y con frecuencia afecta al mediastino.

- **Celularidad mixta.** Entre el 20% y el 40% de los casos. Como su nombre indica, existen proporciones similares de células reactivas inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, etc.) y células neoplásicas. Es de pronóstico intermedio. Afecta sobre todo a personas de edad media, con enfermedad extendida y cursa frecuentemente con síntomas sistémicos.
- **Depleción linfocítica.** Del 5 al 15% de los casos. Es la variedad de peor pronóstico.

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

C. Diseminación

La forma habitual de diseminación es por vía linfática, de forma que se extiende desde el origen (normalmente cervical) hacia zonas linfáticas vecinas, y de ahí a las siguientes en vecindad. Este patrón de diseminación por contigüidad es característico de la enfermedad de Hodgkin, y lo diferencia del resto de linfomas. Además de la vía linfática, la enfermedad puede diseminarse también por contigüidad a órganos o estructuras vecinas y más raramente por vía hematógena (por ejemplo, afectación de la médula ósea, nódulos pulmonares múltiples).

D. Estadificación (Tabla 10.1 y Figura 10.2)

- **Clasificación de Ann-Arbor-Cotswolds.** La clasificación se hace atendiendo a la ocupación de territorios ganglionares por el tumor. Además del estadio, se añade la letra A o B, según haya respectivamente ausencia o presencia de síntomas B (fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso inexplicable superior al 10% del peso previo en los seis últimos meses).
El prurito, que con frecuencia acompaña a los síntomas B, por sí solo no se considera un síntoma B.
El sufijo X implica enfermedad voluminosa o *Bulky* (masa mayor de 10 cm o masa mediastínica que ocupe más de un tercio del diámetro intratorácico).

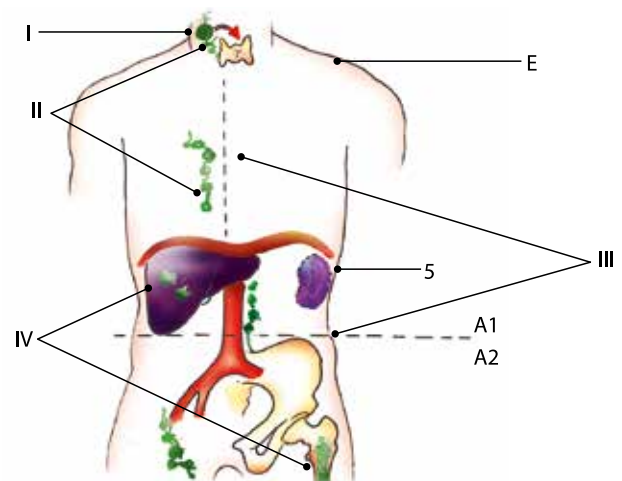


Figura 10.2. Clasificación Ann-Arbor



Estadio	Áreas afectadas
I	Una sola área ganglionar
IE	Una localización extralinfática (afectación localizada)
II	Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma
IIIE	Un órgano o localización extralinfática (afectación localizada), más una o más áreas ganglionares al mismo lado del diafragma
III 1	Áreas ganglionares a ambos lados del diafragma Limitado a abdomen superior (ganglios portales, celiacos, esplénicos y bazo)
III 2	Afectación de ganglios abdominales inferiores (paraaórticos, ilíacos, inguinales, mesentéricos), con o sin afectación de abdomen superior
IIIE	Un órgano o localización extralinfática (afectación localizada), más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
IIIS	Afectación esplénica, más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
IIIE	Un órgano o localización extralinfática (localizada) y afectación esplénica, más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
IV	Afección difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin afectación ganglionar, por ej., hígado, médula ósea u otros sitios extranodales no contiguos a los ganglios

En general, E es afectación de una única zona extranodal de forma localizada y que es contigua o proximal a la zona ganglionar afectada
A o B según ausencia o presencia de síntomas B por masa de *Bulky*

Tabla 10.1. Estadificación de Ann-Arbor-Cotswolds

E. Clínica

La mayoría de los pacientes se presentan con la aparición de adenopatías periféricas, fundamentalmente cervicales y, en segundo lugar, mediastínicas, no dolorosas, a veces incluso con fluctuación espontánea. La afectación mediastínica es típica de la variedad esclerosis nodular mientras que la afectación esplénica y abdominal son más frecuentes en el subtipo de celularidad mixta.

Es típico en el linfoma de Hodgkin que las adenopatías se vuelvan dolorosas por la ingesta de alcohol.

Pueden existir síntomas B hasta en el 40% de los pacientes (fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso superior al 10%). El prurito es otro síntoma típico de esta enfermedad.

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

Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una leve inmunodeficiencia celular, pero sólo raramente presentan enfermedades oportunistas (hongos, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*) antes de iniciar tratamiento. Es una excepción el *Herpes Zoster* que sí aparece con mucha frecuencia tanto en pacientes tratados como no tratados. Puede haber síndromes paraneoplásicos, como la colangitis esclerosante, el síndrome nefrótico, citopenias autoinmunitarias, alteraciones neurológicas o hipercalcemia secundaria a calcitriol.

F. Diagnóstico

Según progresa la enfermedad, suele aparecer anemia de trastornos crónicos. Otros hallazgos en el hemograma pueden ser leucocitosis con eosinofilia, y en fases avanzadas, linfopenia. La velocidad de sedimentación globular se encuentra incrementada, y es un parámetro útil para la valoración de recidivas.

El diagnóstico se basa en la anatomía patológica del ganglio. Para el estudio de extensión se utilizan distintas técnicas complementarias: TC, resonancia magnética nuclear (RM), gammagrafía con galio y PET.

La valoración de la médula ósea con PET/TC hace menos necesaria la biopsia que en el pasado.

La laparotomía de estadificación se realizaba antiguamente con gran frecuencia. En la actualidad, no está indicada.

G. Tratamiento

- **Tratamiento de estadios limitados (IA y IIA).** En la actualidad el estándar es el tratamiento combinado con 2-4 ciclos de quimioterapia con esquema tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) más radioterapia de campo afectado en una dosis total de 20 a 30 Gy o solo 4-6 ciclos de quimioterapia.

Para la enfermedad limitada de predominio linfocítico nodular, hay varias opciones terapéuticas: resección ganglionar y vigilancia, radioterapia, quimioterapia o rituximab.

Otro esquema que se ha utilizado en la Enfermedad de Hodgkin es el MOPP (mostaza, vincristina, procarbina y prednisona), pero produce con gran frecuencia esterilidad (azoospermia en el 100% de los varones) y segundas neoplasias, por lo que se tiende a no utilizarlo en favor de la ABVD, que es el tratamiento de elección.

- **Tratamiento de estados avanzados (III y IV o síntomas B o masa Bulky).** El tratamiento estándar para conseguir la remisión completa mantenida es de 6 a 8 ciclos de ABVD.

Otro esquema utilizado con buenos resultados es el BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, cincristina, procarbina, prednisona).

Es más tóxico que el ABVD, por lo que se reserva para los pacientes con peor pronóstico.

Se denomina gran masa tumoral o enfermedad voluminosa o masa *Bulky* a la presencia de una masa de más de 10 cm de diámetro, o la aparición en la radiografía de tórax de una masa que ocupe más de un tercio del diámetro de la radiografía. En este caso se debe completar el tratamiento con radioterapia de campo afectado sobre la masa.

- **Tratamiento de recidivas.** Las recidivas se tratan con quimioterapia intensiva y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

- **Complicaciones del tratamiento.** La radioterapia en mediastino puede producir hipotiroidismo, lesión pulmonar y cardíaca, y aparición de segundas neoplasias.

La quimioterapia puede dar lugar a esterilidad, fibrosis pulmonar (bleomicina), lesión cardíaca (adriamicina) y también aparición de segundos tumores.

En general existe un 1% de posibilidades de desarrollar leucemia aguda mieloblástica o síndromes mielodisplásicos tras una media de 5 años después de radioterapia o quimioterapia.

Otros tumores que pueden aparecer son otros linfomas y tumores de mama tras radioterapia.

H. Pronóstico

Según el índice pronóstico internacional (IPS) para estadios avanzados, son factores pronósticos adversos: sexo masculino, edad > 45 años, estadio IV, hemoglobina < 10,5 g/dl, leucocitos > 15.000/mm³, linfocitos < 600/mm³ y albúmina sérica < 4 g/dl.

: masa voluminosa, elevación de VSG, afectación extraganglionar o de tres o más localizaciones ganglionares.

Linfoma no Hodgkin

Son neoplasias de origen linfoide B, T y NK. Las más frecuentes derivan de linfocitos B. Las más frecuentes son las de tipo B, siendo menos frecuentes las de tipo T, tendencia que se invierte en la infancia. Constituyen del 2 al 3% de todas las neoplasias, siendo cuatro veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin. Predominan en varones de edad media. El subtipo histológico más frecuente (excluyendo la LLC B) es el difuso de células B grandes, seguido del folicular.

Se han descrito factores asociados: disfunción inmunológica previa: inmunodeficiencia combinada grave, ataxia-telangiectasia, Wiskott-Aldrich; inmunodeficiencia variable común, trasplantes, SIDA; radioterapia o quimioterapia previas; virus: virus de Epstein-Barr, en relación con el linfoma de Burkitt, linfomas en inmunodeficiencia, linfomas NK y enfermedad de Hodgkin, HTLV-I, en relación con la leucemia/linfoma de célula T del adulto. Virus C de la hepatitis en el linfoma marginal esplénico o de células vellosas; *Helicobacter pylori* en linfoma marginal gástrico asociado a mucosas (MALT).

I. Clasificación

En la actualidad la clasificación más usada es la de la OMS. Se clasifican en neoplasias de células B y neoplasias de células T, dentro de las cuales hay distintos subtipos. Otra forma de clasificarlos es en linfomas de alto y bajo grado.

J. Clínica

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

En los linfomas no Hodgkin se encuentra con más frecuencia: enfermedad extralinfática, adenopatías mesentéricas, infiltración hepática sin afección esplénica, infiltración de médula ósea, expresión leucémica.

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

- **Clínica general de los linfomas de baja agresividad o indolentes.** Las células de estos tumores tienen un comportamiento bastante parecido al de las células benignas de las que derivan. Por dicha razón, las células recirculan entre diferentes órganos del sistema linfático y la médula ósea, de ahí que el linfoma suele estar diseminado (adenopatías periféricas, expresión leucémica, esplenomegalia) en el momento del diagnóstico. Ya que se trata de linfomas de lenta reduplicación (baja agresividad), el tumor tiene un crecimiento lento e historia clínica prolongada con escasez de síntomas iniciales. Los síntomas B (sudoración profusa, pérdida de peso y fiebre) son infrecuentes y deben hacer pensar en una transformación a formas agresivas. Paradójicamente, por la escasez de mitosis, el tumor tiene un pronóstico de vida media prolongada, pero al mismo tiempo es menos sensible a la quimioterapia, por lo que es difícil conseguir la remisión completa. Pueden progresar a formas agresivas.
- **Clínica general de los linfomas de alta agresividad.** Dado que son tumores de rápida proliferación, los pacientes presentan historias de corta evolución y gran sintomatología general (síntomas B). Se pueden presentar con síntomas dolorosos u obstructivos (p. ej., síndrome de vena cava superior por afectación mediastínica masiva). Asimismo, el crecimiento de las adenopatías y las megalias es muy rápido. Además es bastante frecuente la diseminación extralinfática.

K. Tratamiento

- **Linfomas indolentes o de baja agresividad.** En pacientes asintomáticos y en estadios no avanzados, una opción es la actitud conservadora sin tratamiento hasta que aparezcan síntomas. En estadios localizados, puede plantearse radioterapia local con o sin quimioterapia. Cuando se decide iniciar tratamiento en estadios avanzados, éste suele ser a base de quimioterapia, ya sea en monoterapia o en combinaciones. El tratamiento tradicional de los linfomas de baja agresividad ha sido el clorambucilo o quimioterapias poco agresivas, asociadas generalmente a esteroides. En la actualidad, se realizan tratamientos con poliquimioterapia, siempre asociados en los procesos de estirpe B con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 o rituximab, que ha mejorado las respuestas frente a la quimioterapia sola en todos los subtipos de linfoma. Los linfomas gástricos tipo MALT estadio IE, asociados a infección por *Helicobacter pylori*, responden a la erradicación del germen.
- **Linfomas agresivos.** El tratamiento se basa en ciclos de poliquimioterapia agresiva, como por ejemplo, CHOP. MACOP-B siempre asociada a rituximab o anti-CD20 en linfomas B, con o sin autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.
- **Linfoma de Burkitt.** Se trata de una variante de linfoma linfoblástico B. Citológicamente se observan células de tamaño intermedio-grande con citoplasma muy basófilo y vacuolado. En su histología, es bastante característica la denominada imagen de cielo estrellado (que no es patognomónica de este linfoma, ya que se observa también en otros linfomas de alta agresividad). Se caracteriza por reordenamiento c-myc o t(8;14). Existen tres formas clínico epidemiológicas:



- **Variedad africana o endémica.** Con gran relación con el virus de Epstein-Barr, con frecuencia tumores extranodales, frecuentemente en la mandíbula y también en vísceras abdominales (sobre todo, riñón, ovarios y retroperitoneo) y meninges.
- **Variedad no endémica u occidental.** Tiene menos relación con el virus EBV, con escasa frecuencia tiene participación mandibular y, sin embargo, es frecuente la afectación de vísceras abdominales.
- **Variedad epidémica asociada al sida.** Es similar a la variante no endémica u occidental.

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

Se trata con regímenes de quimioterapia intensiva en combinación con anti-CD20 (rituximab), con muy buena respuesta y supervivencias de hasta el 80%.

- **Leucemia/linfoma de célula T del adulto.** Se trata de un tipo de linfoma asociado al retrovirus HTLV-I, endémico en Caribe y Japón.

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

Se caracteriza por células plasmáticas que infiltran médula ósea, produciendo lesiones osteolíticas, y secretan un componente monoclonal.

Entre la clínica se puede encontrar:

- **Enfermedad ósea.** Se produce osteólisis por proliferación tumoral y activación de osteoclastos por las células tumorales. El síntoma más frecuente en el MM es el dolor óseo, que afecta a espalda y costillas y empeora con el movimiento. Como consecuencia de las lesiones óseas, puede haber compresión radicular o medular por aplastamientos vertebrales. En ocasiones puede existir lesión ósea esclerótica, fundamentalmente en una variedad de mieloma que forma parte del síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalias, endocrinopatía, pico monoclonal sérico, alteraciones cutáneas).
- **Infecciones.** Como consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral, disminución de la concentración de inmunoglobulinas normales y tratamiento con corticoides y agentes quimioterápicos, aumenta el riesgo de padecer infecciones, generalmente por gérmenes encapsulados, fundamentalmente neumonía y pielonefritis siendo los patógenos habituales: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones y *Escherichia coli* y otros gramnegativos en el riñón.
- **Afectación renal.** El grado de insuficiencia renal depende fundamentalmente de:
 - **Hipercalcemia:** produce hipercalcemia y diuresis osmótica que conduce a una depleción de volumen y a un fallo prerenal. También puede producir depósitos de calcio conduciendo a una nefritis intersticial.
 - **Excreción de cadenas ligeras** (causa más frecuente de insuficiencia renal en MM): proteinuria de Bence-Jones, su mecanismo de nefrotoxicidad es desconocido.
 - **Otras causas que aceleran la insuficiencia renal:** hiperruricemia, amiloidosis, pielonefritis de repetición, síndrome de hiperviscosidad, consumo de AINE e infiltración del riñón por células plasmáticas. Hasta en el 50% de los casos de mieloma existe insuficiencia renal, que es la segunda causa de muerte después de las infecciones.

- **Insuficiencia de médula ósea.** Se produce anemia como consecuencia del proceso mielopático de ocupación de la médula ósea por las células plasmáticas.
- **Hipercalcemia.** Hasta en el 30% de los mielomas, siempre con gran masa tumoral. La hipercalcemia produce síntomas tales como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión.
- **Hiperviscosidad.** Es menos frecuente que en la enfermedad de la macroglobulinemia. Aparece fundamentalmente en mielomas IgM (que son excepcionales) y en mielomas de tipo IgG 3, y con menos frecuencia, mieloma IgA. El síndrome de hiperviscosidad se caracteriza por la presencia de alteraciones neurológicas, visuales (fondo de ojo con venas tortuosas y dilatadas), alteraciones hemorrágicas, insuficiencia cardíaca y circulatoria.
- **Plasmocitomas extramedulares.** Son masas tumorales que aparecen fuera de la médula ósea, y son especialmente frecuentes en el tejido linfoide ORL. Es de destacar que en el mieloma no suele haber adenopatías ni otras organomegalias.

10.4. Neoplasias de células plasmáticas

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que derivan de un mismo clon.

La incidencia de mieloma múltiple aumenta con la edad, siendo la mediana de edad en el momento del diagnóstico 68 años. Afecta más a varones que a mujeres y su incidencia es el doble en la raza negra que en la blanca.

Representa un 1% de todos los cánceres y un 13% de las neoplasias hematológicas. Su etiología es desconocida.

A. Patogenia y clínica

Del 20 al 30% de las personas con mieloma están asintomáticas y su diagnóstico es casual, al encontrarse una velocidad de sedimentación globular elevada, anemia leve o la presencia de una paraproteína en la sangre. En algunos casos, el mieloma no progresa con el paso del tiempo, denominándose entonces mieloma indolente o quiescente.

B. Pruebas complementarias

- **Hemograma y frotis de sangre periférica.** Desde el punto de vista hematológico, es característica la anemia normocítica normocrómica con una gran elevación de la velocidad de sedimentación globular. En fases avanzadas puede haber pancitopenia secundario a mieloptisis.
- **Estudio de la hemostasia.** Pueden existir alteraciones de la coagulación, tales como prolongación del tiempo de hemorragia por alteración plaquetaria por la paraproteína (enfermedad de Von Willebrand adquirida), y también un efecto antitrombina.
- **Aspirado/biopsia de médula ósea.** La médula ósea presenta un porcentaje de células plasmáticas superior al 10%, siendo criterio mayor cuando es más del 30%.
- **Estudio del componente monoclonal.** Presente en suero u orina en un 97% de los pacientes. Se determina mediante electroforesis y se obtiene un proteinograma. En orden de frecuencia según la inmunoglobulina que sintetizan las células plasmáticas son GAMDE.
- **Bioquímica sérica.** Puede existir asimismo hipercalcemia, hiperuricemia y elevación de la viscosidad sérica. Un parámetro fundamental es la elevación de la beta2-microglobulina, cuya concentración refleja directamente la masa tumoral de mieloma.
- **Estudio radiológico.**
 - **Serie ósea:** en el estudio de las lesiones óseas del mieloma, es fundamental la realización de radiografías.

C. Diagnóstico

- **Criterios de Kyle.** Se exige presencia de más de 10% de células plasmáticas en médula ósea o demostración de plasmocitoma más uno de los siguientes:
 - Componente M en suero: IgG > 3 g/dl, IgA > 2 g/dl.
 - Cadenas ligeras en orina >1 g/24 h.
 - Lesiones osteolíticas.

D. Tratamiento

- En fases iniciales, cuando el paciente no presenta sintomatología, no es imprescindible el tratamiento, ya que éste no prolonga la supervivencia. Tampoco requiere tratamiento el denominado mieloma latente o quiescente.

- Cuando hay manifestaciones clínicas, debe empezarse tratamiento quimioterápico.
 - **Terapia de inducción:** hay varias opciones, y los regímenes de bortezomib y dexametasona con talidomida o lenalidomida son los preferibles para los pacientes con consolidación con autotransplante de progenitores hematopoyéticos en menores de 70 años. Las reacciones adversas son frecuentes con estos tratamientos: trombosis con talidomida y neuropatía periférica; lenalidomida, trombosis y y citoenias; las complicaciones más frecuentes asociadas a bortezomib son la neuropatía periférica y la diarrea. Es por ello necesario instaurar tratamiento anticoagulante si se comienza tratamiento con lenalidomida o talidomida.
 - **Tratamiento de mantenimiento:** se realiza en todos los pacientes con lenalidomida y en casos de alto riesgo con bortezomib.
- Los bifosfonatos, como el zolendronato, se han demostrado útiles en la prevención y manejo de la enfermedad ósea.
- La clínica derivada de la compresión medular aguda por plasmocitoma vertebral es indicación de radioterapia urgente. Se considera remisión completa la ausencia de paraproteína en suero y orina y mantenida un mínimo de seis semanas, desaparición de plasmocitomas, existencia de menos de un 5% de células plasmáticas en médula ósea y la estabilización del número y tamaño de lesiones osteolíticas.
- Gammapatía monoclonal de significado incierto. Afecta al 1% de la población mayor de 50 años y al 3% de los mayores de 70 años. A diferencia del resto de enfermedades por paraproteínas, la persona se encuentra asintomática y no hay signos de enfermedad. El componente monoclonal en suero es escaso, la proteinuria de Bence-Jones es mínima o negativa y la plasmocitosis medular es inferior al 10%. No requiere tratamiento (ENURM, 23-11).

Preguntas ENURM

→ ENURM 2023: 11



11.1. Hemostasia primaria

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

- **Contracción vascular** (contracción miógena de la pared vascular por lesión directa).
- **Adhesión plaquetaria.** Las plaquetas se unen al colágeno subendotelial expuesto tras el traumatismo, a través de la glucoproteína de membrana plaquetaria Ib, y mediado por el factor Von Willebrand (factor vW) sintetizado en el endotelio (**ENURM, 08-10**).
- **Activación plaquetaria.** A medida que las plaquetas se adhieren al endotelio se activan (también lo hacen por la trombina), ocurriendo una serie de hechos trascendentales:
 - Cambio de forma. Pasan de discos aplanados a esferas que emiten múltiples pseudópodos, y al mismo tiempo reorganizan el citoesqueleto celular.
 - Liberación y oxidación del ácido araquidónico a través de la enzima ciclooxigenasa, para formar finalmente tromboxano A₂ (TxA₂), que a su vez induce a vasoconstricción y agregación plaquetaria.
 - Reordenamiento de fosfolipoproteínas de membrana, con capacidad de ligar el factor X y activar la coagulación sanguínea.
 - Secreción de gránulos plaquetarios (ADP, PDGF, serotonina, calcio, etc.), con capacidad de reclutar más plaquetas, aumentar la actividad plaquetaria y reclutar células inflamatorias y fibroblastos para el proceso de reparación.
- **Agregación plaquetaria.** Cuando las plaquetas son expuestas a alguno de los agonistas que inician la activación (ADP, TxA₂, trombina, colágeno), comienzan a expresar glicoproteína IIb/IIIa en su superficie, que reconoce dos secuencias presentes en el fibrinógeno y permite formar puentes entre plaquetas activadas.

reaccionar con el calcio y con los fosfolípidos plaquetarios y tisulares. Son factores dependientes de vitamina K la protrombina o factor II, VII, IX, X y las proteínas C y S (**ENURM, 22-71c**).

- **Factores sensibles a la trombina.** Fibrinógeno o factor I, y los factores V, VIII, XI y XIII. Además, activa la proteína C (**ENURM, 23-17**).
- **Factores del sistema de contacto** (cuando la sangre contacta con una superficie eléctricamente negativa). Constituyen los primeros pasos de la coagulación y son los factores XII, XI, quiníngeno de alto peso molecular y precalcireína.

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

Existen varias **vías de la coagulación**:

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

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

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

Modelo celular de la hemostasia

De acuerdo con el modelo celular de la coagulación, la vía intrínseca es un amplificador iniciada por la vía extrínseca a través de la expresión del factor tisular y la subsecuente cadena de eventos propiciados por la expresión de macropartículas en las superficies celulares que favorecen la unión, activación e inhibición de las proteasas procoagulantes y anticoagulantes.

El modelo celular identifica a la membrana de células expresadoras de FT (fibroblastos, monocitos y neutrófilos), principalmente las plaquetas, como los sitios donde la activación de la coagulación tiene lugar. Así mismo determina la importancia del complejo TF/FVIIa en la

11.2. Hemostasia secundaria

Llamada también plasmática, coagulación propiamente dicha. Su finalidad es la formación de un coágulo estable de fibrina (**Figura 11.1**).

Los factores de la coagulación se pueden subdividir en los siguientes grupos:

- **Factores dependientes de la vitamina K.** Tienen síntesis hepática, actuando como coenzima la vitamina K, que es necesaria para la carboxilación del ácido glutámico, imprescindible para

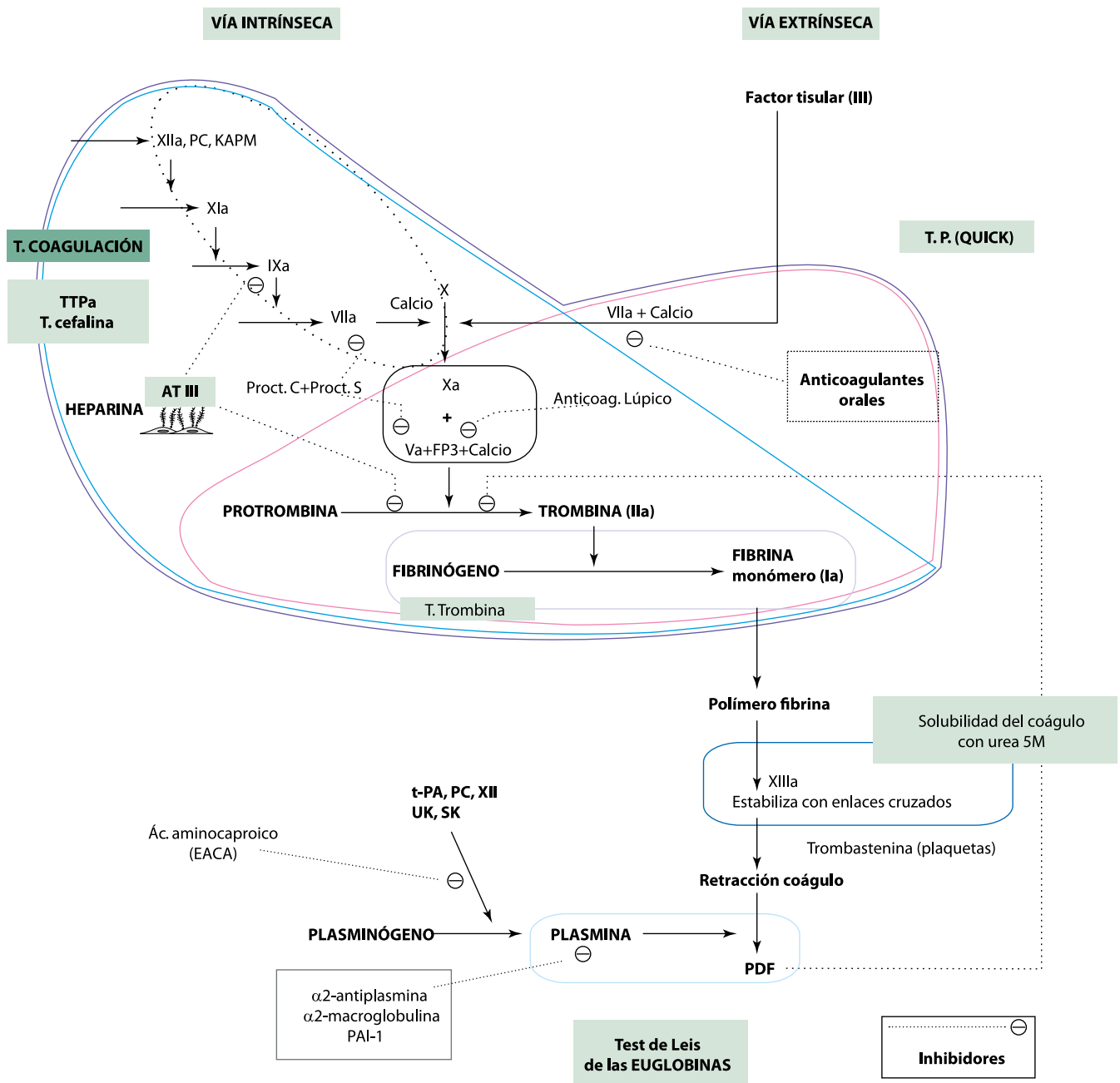


Figura 11.1. Hemostasia secundaria

activación del sistema, considerando un proceso en tres fases simultáneas:

- Inicio: pequeñas cantidades de factores de coagulación son generados.
- Amplificación: la cantidad de factores se eleva y se activan.
- Propagación: los factores se adhieren a las plaquetas y se forman los coágulos de fibrina.

A. Fase de iniciación

Esta fase inicia cuando la vasculatura es dañada y las células endoteliales como las células musculares lisas, los fibroblastos, monocitos, células mononucleares son expuestas al flujo sanguíneo, lo que pro-

voca la liberación de micropartículas que expresan factor tisular (FT) inactivo en sus superficies. Este FT se une al factor VII, actuando como cofactor y activándolo, formando el complejo FT/FVIIa que activará directamente al factor X e indirectamente al FIX, lo que permite que el FXa se una al FVa para formar un complejo protrombinasa en las superficies fosfolípicas de células productoras de FT que convierte la protrombina (FII) en trombina en cantidades no suficientes para la formación de fibrina.

B. Fase de amplificación

La trombina acumulada, activa las plaquetas adheridas al colágeno subendotelial por un receptor específico (la glicoproteína Ia /IIa) y el factor de Von Willebrand, que forma uniones entre las



fibras de colágeno y las plaquetas para activarlas. La trombina activa el FV, amplificando la actividad protrombinasa y convirtiendo FVIII en activado, el cual funciona como cofactor del FIXa para mantener la generación del FXa, así mismo la trombina convierte FXI en FXIa.

C. Fase de propagación

En las superficies celulares ricas en fosfolípidos procoagulantes, principalmente en las plaquetas, el factor XIa convierte FIX en activado, al unirse éste al FVIIIa ($\text{FIXa} + \text{FVIIIa} + \text{Ca}$) cataliza la conversión de FX en FXa, formando el complejo $\text{FXa/FVa} + \text{Ca}$, que cataliza la conversión de trombina suficiente para la formación de fibrina (cascada de trombina). La trombina activa al FXIII o factor estabilizado de fibrina, responsable de la formación de enlaces covalentes entre las cadenas de fibrina para la formación del coágulo.

11.3. Sistema de la fibrinólisis

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

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

Inhibidores fisiológicos de la coagulación y fibrinólisis

El más importante es la antitrombina III (AT-III), que produce una inhibición de la trombina, actividad que se acelera por la acción de la heparina o de sustancias heparinoides de las células endoteliales. Como otros factores inhibidores de la coagulación están: la proteína C, proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular. La proteína C se une a la proteína S y produce una inactivación del factor V y del factor VIII, y además aumenta la liberación del t-PA.

Estudio de la función hemostásica

Entre las diferentes pruebas de laboratorio para estudio de la función hemostásica, destacan:

- **Número de plaquetas.** Debe tenerse en cuenta que la trombopenia es la causa más frecuente de trastorno hemorrágico.
- **Tiempo de hemorragia** (una de sus variantes es el denominado tiempo de Ivy). El tiempo de hemorragia mide la actividad de la hemostasia primaria y, por tanto, se altera en enfermedades del vasosanguíneo, trombopenias y enfermedades de la función plaquetaria.
- **Test de funcionalismo plaquetario PFA 100.** Sustituye al tiempo de hemorragia y valora el tiempo de obturación (en segundos) de una ventana en presencia de colágeno-epinefrina y colágeno-ADP. (COL-EPI/COL-ADP). El PFA 100 COL-EPI puede estar prolongado con el uso de AAS, por lo que es necesaria una correcta anamnesis. La trombopenia es la causa

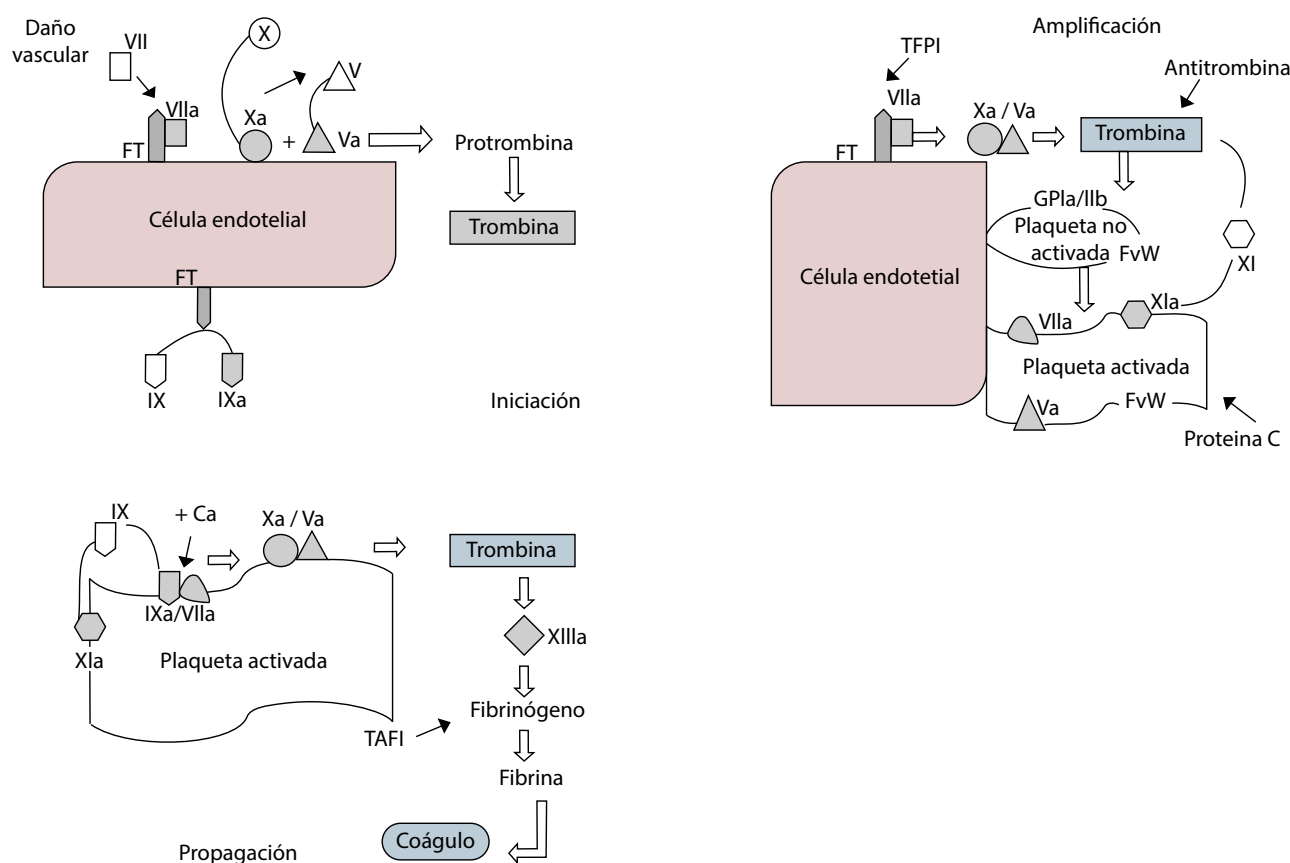


Figura 11.2. Modelo celular de la hemostasia

más frecuente de prolongación del tiempo de hemorragia. Si no existe trombopenia, hay que considerar la enfermedad de Von Willebrand.

- **Tiempo de protrombina** (una de sus variantes es el índice de Quick). Mide la actividad en la coagulación extrínseca y sirve para el control de la anticoagulación oral, ya que el primer factor que disminuye al actuar los anticoagulantes orales es el factor VII.
- **Tiempo de tromboplastina parcial activada** (tiempo de cefalinakaoлин). Mide la actividad de la coagulación intrínseca y sirve para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada.
- **Tiempo de trombina**. Mide la actividad del fibrinógeno.

Con las pruebas siguientes podemos deducir qué factor está alterado. Así:

- Una persona que tiene el tiempo de protrombina largo y los demás normales, tiene una alteración del factor VII.
- Si está alterado el TTPA se afecta la vía intrínseca y por tanto: FXII, FXI, FIX, FVIII, precalicreina.
- Si el tiempo de protrombina y TTPA largos se debe a alteración del FX y/o FII y/o FV.

Preguntas ENURM

- ENURM 2023: 17
- ENURM 2022: 71c
- ENURM 2008: 10

Alteraciones plaquetarias



12.1. Trombopenia o trombocitopenia (Tabla 12.1) (ENURM, 16-16)

Se considera trombopenia a la disminución del número de plaquetas por debajo de 100.000 plaquetas/mm³. Disminuciones inferiores a 50.000 plaquetas/mm³ facilitan el sangrado postraumático, y por debajo de 20.000 plaquetas, se facilita la aparición del denominado sangrado espontáneo.

Las plaquetas miden entorno a 2-4 micras.

Trombopenia	Causa más frecuente de trastorno hemorrágico	
Central	↓ de la producción de plaquetas	↓ N.º megacariocitos - Trombopoyesis ineficaz
	Fármacos: etanol, tiacidas, estrógenos, QT	
Periférica	↑ Destrucción: fármacos, VIH, autoinmunitaria, esplenomegalia ↑ Consumo: CID, PTT, SHU - Secuestro: esplenomegalia	

Tabla 12.1. Trombopenia central y periférica

Etiopatogenia de la trombopenia (ENURM, 17-62)

A. Hipoproducción de plaquetas (trombopenias centrales)

- **Disminución en el número de megacariocitos.** Infiltración de la médula ósea, aplasia, enfermedad de Fanconi.
- **Trombopoyesis ineficaz.** Enfermedad de Wiskott-Aldrich, anemias megaloblásticas, síndromes mielodisplásicos.

B. Disminución de supervivencia plaquetaria (trombopenias periféricas)

Destrucción incrementada de plaquetas (la vida media plaquetaria normal es de alrededor de diez días).

Fármacos, púrpura trombopénica idiopática, púrpura postransfusional, púrpura inmunológica secundaria (sobre todo en el lupus eritematoso sistémico y los linfomas), infección por VIH.

- **Púrpura trombopénica inducida por fármacos.** Se produce una destrucción periférica de plaquetas, que ocasiona un incremento en la formación de las mismas mediante un aumento del número de megacariocitos. Es la trombopenia habitual encontrada en los adultos. Como fármacos causantes de trombopenia se encuentran: heparina, etanol, quinidina, difenilhidantoína, sales de oro.

La trombopenia puede ser producida por inhibición directa de la formación plaquetaria (etanol, tiacidas, estrógenos, quimioterapia) o por mecanismos autoinmunitarios. Las tiacidas son la causa más frecuente de trombopenia por fármacos. El tratamiento consiste en la suspensión del medicamento, y si la trombopenia es grave, la administración de esteroides.

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

Púrpura trombopénica inmunitaria (PTI)

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

A. Formas clínicas

- **PTI aguda.** Suele ser una enfermedad infantil, que afecta a ambos sexos y suele aparecer tras procesos víricos de vía respiratoria alta (hasta en el 80% de los casos es el antecedente). La mayor parte de los casos tienen una recuperación espontánea y existe escasa recurrencia y mortalidad. Suele asociarse a eosinofilia y linfocitosis sanguínea. Habitualmente no precisan tratamiento.
- **PTI crónica o enfermedad de Werlhof.** Es típica de adultos jóvenes, generalmente mujeres. Hasta el 90% de los casos no presentan recuperación espontánea y suelen existir recidivas de la enfermedad. Siempre hay que descartar otras enfermedades asociadas, tales como el lupus eritematoso sistémico o los linfomas. Sólo en el caso de no encontrarse una causa aparente, una trombopenia inmunológica debe recibir el nombre de idiopática.

B. Patogenia

Se producen anticuerpos IgG contra antígenos de la membrana plaquetaria, que se fijan, de manera que las plaquetas se destruyen en el bazo.

La acción de los anticuerpos contra los megacariocitos producen una disminución de la producción plaquetaria.

C. Diagnóstico

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

D. Tratamiento

Se inicia cuando existe sangrado activo independientemente del número de plaquetas, plaquetas $< 15.000/\text{mm}^3$ sin sangrado. Entre 15.000-30.000 plaquetas/ mm^3 , se valorará en función de la edad del paciente, preferencias, ocupación laboral y comorbilidades asociadas. Otra indicación de tratamiento es si > 30.000 plaquetas/ mm^3 sin sangrado y el paciente necesita terapia anticoagulante o antiagregación.

Es prácticamente igual al explicado en la anemia inmunohemolítica por anticuerpos calientes. El primer paso consiste en la administración de esteroides si la trombopenia es importante. Si no existe respuesta a esteroides o el tratamiento esteroideo debe administrarse en dosis elevadas y por tiempos prolongados, está justificada la realización de esplenectomía como segundo paso en el tratamiento de la PTI. Por la esplenectomía se produce eliminación del principal lugar de destrucción plaquetaria y de síntesis de anticuerpos. Hasta el 80% de los pacientes esplenectomizados tienen una mejoría de la trombopenia. En caso de que, tras esplenectomía, recidive la trombopenia, puede volver a administrarse esteroides.

Como tercer paso, en el caso de que no exista buena respuesta a los dos primeros, se pueden administrar fármacos inmunosupresores.

E. Otros tratamientos

- Gammaglobulina intravenosa en dosis elevadas. Realiza un bloqueo de los receptores de la fracción constante de inmunoglobulina G en los macrófagos esplénicos, con lo que la plaqueta no puede unirse al receptor macrófágico y no es destruida. Ya que la gammaglobulina tiene una vida media corta, este tipo de tratamiento no es duradero. Sin embargo, es el fármaco que consigue un aumento plaquetario más rápidamente. Está indicado en hemorragias graves.
- Danazol. Produce disminución de la destrucción plaquetaria, al disminuir la expresión de receptores de la fracción constante de la inmunoglobulina G en la membrana de los macrófagos.
- Plasmaféresis. Elimina los autoanticuerpos.

Púrpura trombopénica trombótica (PTT)

Se trata de una trombopenia de causa desconocida, que clínicamente cursa con:

1. Trombopenia con sangrado.
2. Anemia hemolítica microangiopática (presencia de esquistocitos en la sangre periférica).
3. Fiebre.

4. Afección neurológica transitoria y fluctuante. Los síntomas neurológicos van desde visión borrosa a afasia y parestesia.
5. Disfunción renal.

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

La etiología es desconocida y debe diferenciarse de otras microangiopatías relacionadas con el embarazo (HELLP, consistente en hemólisis, alteración de las enzimas hepáticas, trombopenia y preeclampsia), enfermedades autoinmunes (LES; esclerosis sistémica, SAF), HTA maligna, neoplasias o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Se debe a un trastorno del endotelio que facilita la activación de mecanismos de producción de microtrombos plaquetarios en los microvasos. Parece que existen anticuerpos contra la metaloproteasa que degrada el factor vW.

Se puede encontrar anemia hemolítica asociada, con esquistocitos.

F. Anatomía patológica

Se demuestran trombos hialinos en arteriolas y capilares de cualquier tejido, sin reacción inflamatoria asociada (no se trata de una vasculitis). Para el diagnóstico, se utilizan biopsias de médula ósea, piel, encías o músculo.

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

G. Tratamiento

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

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

La transfusión de plaquetas se reserva para casos de especial gravedad.

12.2. Trombocitopatías

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



Enfermedad de Bernard-Soulier

También se denomina enfermedad de las plaquetas gigantes, y es un trastorno autosómico recesivo.

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

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

A. Trombastenia o enfermedad de Glanzmann

Es un trastorno también autosómico recesivo con morfología plaquetaria normal, a diferencia de la enfermedad anterior.

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

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

12.3. Otras enfermedades de la hemostasia primaria

Enfermedad de Von Willebrand

Es la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente. Se debe a anomalías cuantitativas y/o cualitativas del factor vW (sintetizado en el endotelio y los megacariocitos, es una glucoproteína que circula en plasma ligada al factor VIII coagulante). En el laboratorio existe alteración de la adhesión plaquetaria con ristocetina, pero que se corrige al administrar plasma normal (a diferencia de la enfermedad de Bernard-Soulier).

A. Formas clínicas

En los casos leves, la hemorragia solamente aparece tras cirugía o traumatismos, siendo característico un tiempo de sangría prolongado con plaquetas normales, disminución de la concentración de factor Von Willebrand y actividad reducida del factor VIII.

• Congénitas.

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

- **Adquiridas.** Anticuerpos contra el factor vW en lupus eritematoso sistémico, gammapatías monoclonales, procesos linfoproliferativos o hipernefroma.

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

B. Tratamiento

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

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber)

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

Aparecen lesiones en la mucosa nasal, labios, encías, lengua, boca (a veces no visibles hasta la edad adulta, tracto gastrointestinal, genitourinario, traqueobronquial). La enfermedad se caracteriza por sangrados múltiples de repetición de todas estas diferentes localizaciones, que pueden manifestarse como anemia ferropénica si el sangrado no es aparente.

Preguntas ENURM

→ ENURM 2017: 62

→ ENURM 2016: 16

Alteraciones de la coagulación



13.1. Hemofilia A (ENURM, 19-68)

Concepto

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

Es un trastorno ligado al cromosoma X, que contiene los genes para la síntesis del factor VIII (ENURM, 19-68; 15-24) (la hemofilia B, deficiencia de factor IX o enfermedad de Christmas, también está ligada al cromosoma X, a diferencia de la deficiencia del resto de factores, que suelen ser trastornos autosómicos recesivos). La enfermedad se transmite de mujeres portadoras a varones. Los varones no transmiten la enfermedad (ENURM, 13-13).

La gravedad clínica de la enfermedad es variable según familias, pero constante en una familia dada. Se considera hemofilia leve cuando la actividad en el factor VIII se encuentra en una concentración del 5 al 25% de lo normal, hemofilia moderada cuando se encuentra una concentración del 1 al 5% y grave cuando la actividad es inferior al 1%.

Recuerda

→ La hemofilia se transmite con patrón de herencia ligada al X, por tanto la padecen los hijos varones y las madres son portadoras.

Dado que las mujeres portadoras (al tener dos cromosomas X, uno de ellos afectado) presentan una actividad del factor VIII de alrededor del 50%, no presentan sintomatología (hace falta un descenso al 25% para presentar síntomas).

Clínica

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

Diagnóstico

En el laboratorio, se caracteriza por presentar un tiempo de trombo-plastina parcial alargada con un tiempo de protrombina normal.

El diagnóstico se verifica con la dosificación del factor VIII.

Hay formas de hemofilia adquiridas por anticuerpos anti factor VIII de origen idiopático o ligado a fármacos (sulfamidas, penicilinas) enfermedades autoinmunes, neoplasias o periodo postparto. A diferencia de la forma congénita, en estos casos el TTPA no se corrige con plasma normal en una mezcla 1:1.

Tratamiento

Consiste en la administración del factor deficitario en forma de concentrado liofilizado, del factor VIII, o factor VIII recombinante, preferiblemente.

Durante el tratamiento crónico pueden aparecer anticuerpos anti-factor VIII, que, como consecuencia, disminuyen la actividad de dicho factor y disminuyen la rentabilidad del tratamiento.

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

El acetato de desmopresina incrementa ligeramente la síntesis del factor VIII y puede ser utilizado en hemofilia leve como profilaxis ante cirugía menor y en hemorragias leves.

En situaciones de emergencia se puede utilizar también ácido aminocaproico o tranexámico, que son antifibrinolíticos. En general, no se aconseja la punción de los hemartros ni la administración de AAS (lo mismo que en el resto de trastornos de la coagulación sanguínea).

13.2. Trastornos congénitos protrombóticos

Casi todos ellos son autosómicos dominantes. Pueden ocasionarse procesos protrombóticos primarios en las disfibrinogenemias, deficiencia de proteína C y S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden, hiperhomocisteinemia, exceso de factores de coagulación e inhibidores de fibrinólisis y la alteración genética protrombina 20210.

En la deficiencia grave de ATIII hay que tener en cuenta que la heparina no fraccionada realiza su acción a través de la antitrombina III, en cuyo caso habría que asociar concentrado de antitrombina III a la heparina.



El factor V de Leiden consiste en una mutación del factor V que lo hace resistente a la acción de la proteína C y puede justificar hasta un 25% de casos de trombosis de repetición.

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

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

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

El manejo de la situación de trombofilia en el embarazo se puede resumir en las siguientes guías:

6. **Con TEV previo:** profilaxis postparto durante 6 semanas. Si existe riesgo moderado-alto de recurrencia de TEV : profilaxis durante el embarazo (HBPM desde el primer trimestre).
7. **Sin TEV previo:** con historia familiar de TEV (Homocigotos V de Leiden o mutación II: profilaxis embarazo y postparto). Sin historia familiar previa (Homocigotos V de Leiden o mutación II: profilaxis postparto; resto vigilancia).

13.3. Síndromes de coagulación intravascular diseminada

Concepto

Consiste en trastornos en los que se produce una activación excesiva de la coagulación sanguínea que ocasiona trombosis, consumo de plaquetas y de factores de la coagulación, favoreciendo la aparición de hemorragias.

Etiología

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

Patogenia

Una enfermedad activa la vía extrínseca de la coagulación gracias al factor tisular, y por otra parte la vía intrínseca. La activación excesiva hace que por una parte se agoten los factores de coagulación (con alargamiento de los tiempos de coagulación) y por otra se formen microtrombos de fibrina, que consumen plaquetas en su formación, por lo que también hay trombopenia. Además son un obstáculo a la circulación de los hematíes, produciendo anemia hemolítica microangiopática.

Clínica

Consiste en una mezcla de hemorragias y trombosis, que se produce por el consumo progresivo de factores de coagulación y plaquetas tras activación, en las fases finales de la enfermedad se produce el fenómeno opuesto que consiste en hemorragias generalizadas. Puede haber fiebre y el paciente puede entrar en *shock*.

Diagnóstico

- **Extensión de sangre periférica.** Podemos encontrar esquistocitos en sangre periférica, y trombopenia.
- Desde el **punto de vista del laboratorio**, se puede encontrar las siguientes alteraciones:
 - Trombopenia.
 - Prolongación de los tiempos de hemorragia, protrombina, tromboplastina parcial y trombina.
 - Descenso del fibrinógeno y de todos los factores de la coagulación.
 - Disminución de la antitrombina III (que se consume en un intento de frenar el exceso de coagulación).
 - Incremento de PDF (productos de degradación de la fibrina) y dímero D.
 - La coagulación intravascular diseminada suele ser un proceso agudo, aunque hay que recordar que, sobre todo en neoplasias, las manifestaciones clínicas pueden ser crónicas.

Tratamiento

Puede administrarse HBPM para disminuir la coagulación sanguínea exacerbada en la forma de CID crónica y no en la aguda, por el riesgo de hemorragia. Ya que se están consumiendo factores de coagulación y fibrinógeno, se aconseja la administración de plasma cuando se produce un descenso llamativo de los factores o bien cuando existen fenómenos hemorrágicos. Una medida imprescindible es el tratamiento etiológico.

Preguntas ENURM

- ENURM 2019: 68
- ENURM 2015: 24
- ENURM 2013: 13

Terapia anticoagulante



14.1. Heparina

Presenta un efecto anticoagulante en relación con la antitrombina III.

Heparina no fraccionada (HNF)

La HNF se administra por vía intravenosa y tiene vida media corta por lo que se administra en bombas de infusión continua. Su actividad se debe controlar mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA), que debe mantenerse entre 1,5 y 2,5 veces el control.

A. Contraindicaciones absolutas para el tratamiento con heparina

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

B. Efectos secundarios de la heparina

- El más frecuente es el sangrado por exceso de dosis. Una localización peculiar de la hemorragia es el retroperitoneo. Ésta posee un cuadro clínico característico con dolor lumbar, sudoración, signos de mala perfusión periférica, disminución de la presión arterial, palidez, taquicardia y anemia que se corrige con transfusiones.
- Trombopenia inducida por heparina (TIH). Es un trastorno inmunitario producido por el desarrollo de anticuerpos IgG contra el factor IV plaquetario (PFIV) que se presenta entre un 1% y un 5% de los pacientes tratados con heparina.
- Osteoporosis.
- Hipersensibilidad.
- Necrosis cutánea.
- Alopecia.
- Hipoaldosteronismo por disminución de síntesis suprarrenal de aldosterona. El antídoto de la heparina es el sulfato de protamina, administrado a razón de 1 miligramo por cada 100 unidades de heparina recibidas en la última hora.
- Las denominadas **heparinas** de bajo peso molecular (HBPM) tienen características similares a la HNF, sin embargo, tienen un menor riesgo hemorrágico al no presentar acción antitrombina, sino solamente anti-X activado. No pueden ser utilizadas en la trombopenia inducida por heparina puesto que presentan reactividad cruzada. También tienen menos efectos secundarios, excepto la frecuencia de hipoaldosteronismo.

- Se administran por vía subcutánea, tienen una vida media más prolongada que las HNF y no necesitan control de tiempo de coagulación, aunque su actividad puede ser controlada mediante la determinación de actividad anti-factor Xa en aquellos pacientes con el volumen de distribución alterado, embarazadas y pacientes que presentan eventos trombóticos a pesar del tratamiento con HBPM. Se puede utilizar en embarazadas a partir del tercer trimestre del embarazo.
- El **fondaparinux** es un análogo sintético de una única secuencia de pentasacáridos que "imita" interacción heparina-antitrombina. Se administra por vía subcutánea y puede ser usado en caso de TIH como alternativa. No tiene antídoto.

14.2. Anticoagulantes orales

Anti-vitamina K

Inhiben el efecto de la vitamina K y, por tanto, la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X. También alteran la síntesis de proteína anti-coagulante C y S. Debe tenerse en cuenta que, dado su mecanismo de acción, el tiempo necesario para una anticoagulación eficaz es de varios días y que, por la misma razón, la recuperación de la función coagulante se demora unos días tras la suspensión del tratamiento a diferencia de la heparina intravenosa, que lo hace en horas.

El control de la medicación anticoagulante se realiza por el tiempo de protrombina. El INR es una medida de normalización del tiempo de protrombina internacional, y debe mantenerse entre 2 y 3. El INR debe ser mayor en caso de válvulas protésicas mecánicas y embolias de repetición en el seno de tratamiento anticoagulante oral previo (2,5-3,5).

A. Efectos secundarios de los anti-vitamina K

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

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



fármacos anteriores tardan tiempo en revertir el efecto de los anti-vitamina K (12-24 h), en situaciones de extrema urgencia se administran complejos protrombínicos (revierten el efecto en minutos).

Nuevos anticoagulantes orales

- Apixaban: inhibidor directo del factor Xa.
- Rivaroxaban: inhibidor directo del factor Xa.
- Dabigatrán exilato: profármaco del dabigatrán, inhibidor de la trombina (libre y unida al coágulo).

14.3. Tratamiento antiagregante plaquetario

- **Ácido acetilsalicílico.** Inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa plaquetaria, acción que persiste durante toda la vida de

la plaqueta (10 días). De esta forma se produce una disminución de la síntesis de tromboxano A₂, que es un agregante plaquetario (**ENURM, 14-78**).

- **Dipiridamol.** Inhibe la fosfodiesterasa, con lo que se produce una disminución de la conversión del AMP cíclico plaquetario en ADP (que es un agregante plaquetario).
- **Ticlopidina y clopidogrel.** Inhiben la agregación plaquetaria dependiente de ADP.
- **Inhibidores de la GP IIb/IIIa.** Abciximab, tirofiban, eptifibatida: su uso clínico se circunscribe sobre todo al contexto de los síndromes coronarios agudos o intolerancia a AAS.

Preguntas ENURM

→ ENURM 2014: 78

Transfusiones sanguíneas



15.1. Grupos sanguíneos

Aunque se conocen más de 400 Ag eritrocitarios, los más importantes corresponden a los sistemas AB0 y Rh.

Sistema AB0

Los Ag del sistema AB0 se encuentran no sólo en la membrana de los hematíes, sino también de leucocitos y plaquetas, aunque en menor cantidad, y en células epiteliales y endoteliales.

Los genes A, B y 0 se encuentran en el cromosoma 9. Los dos primeros producen enzimas que añaden azúcares a una sustancia presente en la membrana de todos los hematíes (sustancia H), que así se transforma en el Ag A o B. El gen 0 no ocasiona ningún enzima, por lo que en personas de grupo 0 permanece el Ag H como tal en la membrana.

Las personas con el llamado fenotipo Bombay carecen de sustancia H en los hematíes y, por tanto, tienen Ac naturales anti-A, anti-B y anti-H, que reaccionan contra los hematíes de personas tanto de grupo A, B como 0, todas aquellas que no tengan también fenotipo Bombay.

Sistema Rh

Es el segundo en importancia y, aunque se han descrito más de 40 Ag asociados al sistema, el más importante es el D, que es positivo en el 85% de las personas (Rh +), y negativo en el 15% (Rh -). Los genes del sistema se encuentran en el cromosoma 1. Los Ac anti-Rh son Ac inmunitarios (no son naturales, sino que se forman tras estímulo antigénico, como un embarazo o transfusión). Suelen ser IgG, no activan complemento y producen, por tanto, hemólisis extravascular.

Cruzan la barrera placentaria y pueden producir enfermedad hemolítica neonatal. Los pacientes Rh- sólo pueden recibir sangre Rh negativa.

15.2. Transfusiones sanguíneas

(ENURM, 16, 63)

Se deben transfundir hematíes del mismo grupo AB0 del receptor y, si esto no es posible, hematíes contra los que el plasma del receptor no tenga Ac. Para asegurar la compatibilidad, se realizan pruebas cruzadas pretransfusionales, que mezclan *in vitro* hematíes del donante con suero del receptor. Las personas de grupo 0, al carecer de Ag A y B, son donantes "universales", y los de grupo AB, receptores "universales" (ENURM, 23-81; 18-77).

Sangre completa

Una unidad contiene 450 ml de sangre. Poco usada en la actualidad, puede estar indicada en exanguinotransfusiones y en la anemia hemorrágica aguda grave, aunque habitualmente en este contexto se utilizan concentrados de hematíes y expansores de volemia.

Concentrados de hematíes

Dado que la adaptación de los pacientes a la anemia varía en función de la edad, la rapidez de la aparición de la anemia y la coexistencia de otras patologías, es preferible valorar la transfusión en función de la clínica más que del valor de la hemoglobina.

En general, el nivel de hemoglobina por debajo del que se considera necesario transfundir es 7 g/dl, o siempre que haya clínica anémica grave como insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, disminución del nivel de consciencia, etc.

Algunos pacientes especiales como aquellos con cardiopatía de base o insuficiencia respiratoria crónica pueden precisar transfusión para mantener la hemoglobina en 10 g/dl.

Situaciones especiales en las que la transfusión no está indicada salvo que aparezcan niveles extremos de hemoglobina o clínica anémica muy grave son la anemia megaloblástica y la anemia hemolítica. Cada concentrado de hematíes incrementa la hemoglobina en 1 g/dl y el hematocrito en un 3%.

Leucocitos

Rara vez se emplean transfusiones de granulocitos en pacientes neutropénicos graves con infecciones graves sin respuesta a antimicrobianos. La infusión de linfocitos del donante (ILD) se emplea en pacientes leucémicos con recaída tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos por su efecto injerto contra leucemia.

También se han empleado linfocitos NK sensibilizados para neoplasias sólidas como el melanoma y el carcinoma renal como inmunoterapia.

Plaquetas

Se utilizan con finalidad terapéutica en hemorragias graves por trombocitopenias o trombocitopatías, y con intención profiláctica en trombocitopenias centrales graves (por debajo de 10×10^9 plaquetas/l). En general no está indicada la transfusión de plaquetas en trombocitope-



nias periféricas de origen inmunitario (PTI y PTT). La dosis habitual es de 1 U por cada 10 kg peso del receptor.

Plasma

Fundamentalmente se utiliza para tratamiento o profilaxis de hemorragias en situaciones como la CID, exceso de anticoagulación oral o hepatopatías graves, y como reposición en recambios plasmáticos en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

Concentrados de factores de coagulación

Procedentes del plasma o recombinantes, los hay de fibrinógeno, factor VII, VIII, IX, XI, antitrombina, proteína C, plasminógeno. Para el tratamiento de las hemofilias se emplean sobre todo concentrados de factor VIII o IX recombinante y, si hay inhibidor plasmático de ellos, factor VII recombinante.

Inmunoglobulinas inespecíficas

Como acción sustitutiva en inmunodeficiencias humorales congénitas o adquiridas. Como acción inmunomoduladora en enfermedades autoinmunitarias como la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). El mecanismo de acción no es completamente conocido, pero incluye efectos como el bloqueo de receptores Fc de los macrófagos, la disminución de síntesis de anticuerpos, incremento de linfocitos T supresores y acción de Ac anti-idiotipo.

15.3. Complicaciones transfusionales

La causa más frecuente de complicaciones es el error transfusional. Siempre que haya una reacción transfusional, debe detenerse la transfusión de forma inmediata, mantener la vía para expandir la volemia y revisar si hay errores en la sangre administrada. Se debe enviar al laboratorio sangre del paciente para realizar la prueba de Coombs y comprobación de grupo sanguíneo de paciente y muestra.

Complicaciones agudas

A. Reacción hemolítica aguda

La más grave es la incompatibilidad AB0. Cursa con fiebre, escalofríos, lumbalgia, hemólisis intravascular con hemoglobinuria, hipotensión, fracaso renal agudo y CID. Se trata con hidratación, aumento de volemia, alcalinización urinaria para evitar la precipitación de la hemoglobina en los túbulos renales y, en su caso, medicamentos presores y manejo de la CID.

B. Reacción febril no hemolítica

Cursa con fiebre y escalofríos, y es la complicación transfusional más frecuente. Es motivada por sensibilización del paciente a antígenos leucocitarios o plaquetarios o existencia de citocinas en la muestra transfundida.

C. Reacción alérgica

En forma de prurito, urticaria, broncospasmo o incluso reacción anafiláctica. Se produce por alergia a proteínas del plasma. Ocurre fundamentalmente en pacientes con deficiencia de IgA y Ac anti-IgA.

D. Lesión pulmonar

Es la causa más frecuente de mortalidad secundaria a transfusión y es motivada por Ac, generalmente del donante, que produce aumento de permeabilidad vascular y edema pulmonar.

Infecciones agudas por bacteriemia por sobrecrecimiento bacteriano en las unidades sanguíneas.

Complicaciones retardadas

E. Reacción hemolítica retardada

Por incompatibilidad Rh o de otros antígenos eritrocitarios menores como el Kell en pacientes inmunizados que desarrollan respuesta inmunitaria secundaria tras la transfusión. La hemólisis suele ser extravascular y leve.

F. Enfermedad injerto contra huésped postransfusional

Por transfusión en las unidades de linfocitos T del donante que pueden prender en pacientes inmunodeprimidos. No tiene tratamiento eficaz y, para su prevención, se realiza irradiación gamma de las unidades transfundidas. Está indicada la irradiación de los componentes sanguíneos celulares en los pacientes con inmunosupresión celular T extrema:

- Trasplante autólogo y alogénico de progenitores hemopoyéticos.
- Neonatos pretérmino o con bajo peso.
- Exanguinotransfusiones y transfusiones intraútero.
- Pacientes sometidos a tratamientos con alto efecto inmunosupresor T como fludarabina (tratamiento LLC), gammaglobulina antitumoral, etc. Esta última indicación es más discutida.
- Pacientes con linfoma de Hodgkin.

G. Enfermedades infecciosas

Por bacterias, *rickettsias*, espiroquetas, protozoos (paludismo, babesiosis, enfermedad de Chagas y sífilis se pueden transmitir por vía transfusional), virus (hepatitis B y C, retrovirus como VIH, parvovirus, CMV, EBV) y priones.

H. Hemosiderosis

Por acúmulo de hierro en pacientes con transfusiones múltiples de forma crónica. Se trata con quelantes del hierro.

Preguntas
ENURM

- ENURM 2023: 81
- ENURM 2018: 77
- ENURM 2016: 63

Anexo: valores basales

(Tabla 16.1)

Hemograma	Hemostasia
Serie roja - Hematíes $10^6/\mu\text{L}$ 4,00 - 5,50 - Hemoglobina g/dl 12,0 - 16,0 - Hematocrito % 36,0 - 47,0 - V.C.M. fl 80,0 - 98,0 - H.C.M. pg 27,0 - 32,0 - C.H.C.M. g/dl 32,0 - 36,0 - A.D.E. % 11,5 - 15,0 *	- Tiempo de protrombina seg. 10,5 - 13,5 - I.N.R. 0,8 - 1,2 - A.P.T.T. seg. 25 - 37 - Control A.P.T.T. 25 - 37 - Ratio A.P.T.T. 0,95 - 1,3 - Fibrinógeno mg/dl 150 - 450
Serie plaquetar	
Plaquetas $10^3/\mu\text{L}$ 140 - 400	
Serie blanca	
- Leucocitos $10^3/\mu\text{L}$ 4,00 - 10,00 - Neu % 42,0 - 73,0 Neu $10^3/\mu\text{L}$ 1,8 - 7,5 - Lin % 16,0 - 45,0 Lin $10^3/\mu\text{L}$ 1,3 - 3,5 - Mon % 2,0 - 12,0 Mon $10^3/\mu\text{L}$ 0,2 - 1,0 - Eos % 0,0 - 5,0 Eos $10^3/\mu\text{L}$ 0,0 - 0,5 - Bas % 0,0 - 2,0 Bas $10^3/\mu\text{L}$ 0,0 - 0,2	

Tabla 16.1. Valores basales (ENURM, 13-14)

Preguntas ENURM

→ ENURM 2013: 14



Conceptos Clave

- ✓ La causa más frecuente de anemia microcítica es la ferropenia.
- ✓ La causa más frecuente de anemia normocítica es la anemia de la enfermedad crónica.
- ✓ Anemia macrocítica no es sinónimo de anemia megaloblástica.
- ✓ La causa más frecuente de macrocitosis es el alcohol.
- ✓ La causa más frecuente de anemia megaloblástica es el déficit de ácido fólico.
- ✓ La causa más frecuente de ferropenia en el varón es el sangrado digestivo; en la mujer, las pérdidas menstruales.
- ✓ La primera manifestación analítica es el descenso de la ferritina.
- ✓ El mejor parámetro bioquímico para detectar ferropenia es el descenso de la ferritina.
- ✓ La prueba más fiable para diagnosticar ferropenia es el estudio directo de la médula ósea.
- ✓ El hemograma característico incluye microcitosis e hipocromía.
- ✓ Hiposideremia no es sinónimo de ferropenia. También aparece en la anemia de trastornos crónicos.
- ✓ El parámetro bioquímico de más ayuda para distinguir estas dos anemias es la ferritina. Estará baja en la ferropénica y elevada en la de trastorno crónico.
- ✓ El estudio de médula ósea mediante microscopía óptica y tinción de Perls es más exacto que la ferritina para evaluar los depósitos de hierro, sin embargo, se trata de una prueba diagnóstica cruenta por lo que su uso se restringe a casos de difícil diagnóstico.
- ✓ La causa más frecuente de macrocitosis, sin anemia asociada, es el alcoholismo.
- ✓ El déficit de ácido fólico es más frecuente que el de vitamina B₁₂.
- ✓ Una gastrectomía dificulta la absorción de B₁₂, por la falta de factor intrínseco, pero también la de hierro, por la ausencia de ácido clorhídrico.
- ✓ Las anemias megaloblásticas son hiporregenerativas (descenso de los reticulocitos).
- ✓ Hemograma: aumento del VCM. Pueden coexistir otras citopenias.
- ✓ Al tratar una anemia por déficit de B₁₂, es aconsejable añadir ácido fólico al tratamiento.
- ✓ La hemólisis acorta la vida media del hematíe. La respuesta medular es un aumento de la producción de estas células (anemias regenerativas, con aumento de los reticulocitos).
- ✓ Las anemias hemolíticas suelen ser normocíticas, con aumento de la LDH y de la bilirrubina indirecta.
- ✓ La hemólisis intravascular grave produce hemoglobinuria y hemosiderinuria.
- ✓ Tanto la ferropenia como el rasgo talasémico tienen el VCM disminuido, pero se distinguen en la CHCM (normal en rasgo talasémico, disminuida en la ferropenia).
- ✓ Los anticuerpos fríos suelen ser IgM; los calientes, IgG.
- ✓ La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) produce hemólisis, pancitopenia y trombosis. Se diagnostica con citometría de flujo (déficit de CD55 y CD59).
- ✓ La causa más frecuente de aplasia medular es idiopática.
- ✓ La clínica es la derivada de las citopenias: síndrome anémico, infecciones y hemorragias.
- ✓ En la aplasia medular, no hay esplenomegalia.
- ✓ El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de la médula ósea, que será hipocelular.
- ✓ Hay que sospechar SMD ante un anciano con anemia y VCM normal o elevado.
- ✓ La mayoría de los SMD son idiopáticos. El resto suele estar en relación con quimioterapia o radioterapia.
- ✓ Clínicamente, producen citopenias (anemia, infección, hemorragia), pudiendo evolucionar hacia una leucemia aguda en las formas con exceso de blastos.
- ✓ Las anemias que producen son hiporregenerativas (reticulopenia).
- ✓ La médula ósea es hiper celular.
- ✓ El trasplante de médula ósea no es posible en la mayoría de los casos, porque casi siempre se trata de ancianos.

- ✓ Los síndromes mieloproliferativos son neoplasias mieloides clonales por mutación de la célula pluripotencial. En función de la célula predominante, existe la policitemia vera (eritrocitos), leucemia mieloide crónica (leucocitos), trombocitosis esencial (plaquetas) y mielofibrosis agnógénica (fibrosis medular con mieloptisis).
- ✓ Hay que pensar en ellos ante un aumento de células sanguíneas maduras (como cualquier trastorno "crónico") y esplenomegalia.
- ✓ Se deben a la mutación de tirosina-cinasas (JAK2 en la policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis agnógénica; P-210 dependiente del gen BCR/ABL en la leucemia mieloide crónica) que permiten proliferación y diferenciación clonal e impiden apoptosis.
- ✓ La policitemia vera (PV) cursa con aumento de las tres series sanguíneas y esplenomegalia, SIN aumento de EPO, lo que te permite distinguirla de cualquier poliglobulia secundaria.
- ✓ El tratamiento de elección de la PV son las sangrías. Se dará quimioterapia (IFN gamma en menores de 50 años e hidroxiurea en mayores) ante casos mal controlados con sangrías o riesgo de trombosis, que es la principal causa de muerte.
- ✓ El marcador más característico de la leucemia mieloide crónica (LMC) es el reordenamiento del gen BCR/ABL, en un 95% casos patente a través de la t(9; 22).
- ✓ El hemograma de la LMC muestra incremento de células blancas en todas sus formas, alguna forma inmadura y blasto, con trombocitosis y anemia.
- ✓ En la fase acelerada, aumenta la proliferación y las células inmaduras y blastos en sangre, siendo fase blástica cuando cumple criterios de leucemia aguda ($\geq 20\%$ blastos).
- ✓ El diagnóstico de trombocitosis esencial se realiza por exclusión.
- ✓ La mielofibrosis con metaplasia mieloide cursa con fibrosis de la médula ósea, provocando un patrón mieloptísico con emigración de las células hematopoyéticas a hígado y bazo.
- ✓ Leucemia linfática crónica:
 - La LLC es la leucemia crónica más frecuente en nuestro medio.
 - Es una neoplasia de células B maduras inmunológicamente defectuosas (no Ig). Hay inmunodeficiencia humoral y fenómenos autoinmunitarios.
 - La mayoría de las veces se diagnostica por hallazgo casual de linfocitosis sanguínea.
 - No precisa tratamiento en estadio asintomático.
- ✓ Leucemias agudas:
 - Las leucemias agudas son neoplasias cuyo origen es la célula hematopoyética de la médula ósea, incapaz de madurar. Por ello, se definen por una proporción de blastos en médula al menos del 20%.
 - Según la célula de origen, se dividen en mieloides (LAM), generalmente de peor pronóstico; y linfoides (LAL).
 - En el hemograma se observa la presencia de citopenias de células maduras (anemia, neutropenia, trombopenia), de las que deriva la clínica: anemia, infecciones y hemorrágicas. Además hay síntomas por infiltración tisular de los blastos.
 - El tratamiento es trasplante alogénico de PH en formas de mal pronóstico (efecto antileucémico del injerto) y QT en el resto. El principal factor pronóstico es la respuesta al mismo.
- ✓ Linfomas:
 - El linfoma de Hodgkin es una neoplasia de linfocitos B activados del centro germinal linfoide (células Reed-Sternberg).
 - La clínica inicial consiste en adenopatías (generalmente supradiaphragmáticas) en personas jóvenes. Ocasionalmente esplenomegalia y síntomas B (pérdida de peso, sudoración profusa, fiebre tumoral).
 - Tratamiento: QT con o sin RT. Trasplante autólogo (a diferencia de leucemias) si no hay buena respuesta o en recidivas.
 - Los linfomas no Hodgkin son neoplasias de origen linfoide extramedular, generalmente B.
 - Los linfomas de bajo grado presentan curso clínico lento, mejor pronóstico pero peor respuesta al tratamiento.
 - Los linfomas agresivos presentan crecimiento tumoral rápido por su gran replicación, mal pronóstico sin tratamiento por su agresividad pero buena respuesta a la quimioterapia con respuestas completas. El pronóstico a largo plazo es variable según la frecuencia de recaídas.
 - Clínicamente se diferencia del linfoma de Hodgkin por su frecuente participación infradiaphragmática, extralinfática, leucémica y presencia de paraproteína.
- ✓ Mieloma múltiple:
 - Es una neoplasia medular de células plasmáticas (infiltración $\geq 10\%$).
 - Hay que pensar en mieloma ante una analítica de un varón de edad avanzada con anemia con aumento de VSG, fenómeno de "Rouleaux", hipercalcemia, pico monoclonal o hipergammaglobulinemia.
 - El síntoma más frecuente es el dolor óseo (osteólisis en huesos hematopoyéticos).
- ✓ Hemostasia primaria: interacción vaso lesionado y plaquetas. Prueba: tiempo de hemorragia. Su alteración: sangrado en piel y mucosas.



- ✓ Hemostasia secundaria: coagulación. Su alteración: hemorragia tejidos blandos (hematoma psoas, hemartros...).
- ✓ Vía intrínseca: factores XII, XI, IX y VIII. Prueba: TTPa, cefalina (incide la heparina).
- ✓ Vía extrínseca: VII. Prueba: TP o Quick (inciden anticoagulantes orales como warfarina).
- ✓ Vía común: X, V, II y I. Prueba: TT. Valora el fibrinógeno.
- ✓ Factores vitamina K-dependientes: II, VII, IX, X, proteína C y S.
- ✓ Fibrinólisis: plasminógeno activado por t-PA fundamentalmente. Da PDF.
- ✓ Inhibidores de la coagulación: antitrombina III, el más importante. También proteínas C y S.
- ✓ La causa más frecuente de prolongación del tiempo de hemorragia es la trombopenia (< 100.000 plaquetas; sangrado postrauma < 50.000; espontáneo < 20.000).
- ✓ Puede ser central o periférica. La primera causa es idiopática.
- ✓ La púrpura trombopénica inmunitaria (PTI) se trata como la anemia hemolítica inmune, con corticoides, esplenectomía e inmunosupresores.
- ✓ Síndrome de Moschcowitz o púrpura trombótica trombocitopénica (PTT): múltiples etiologías que llevan a la no degradación del FvW. Cursa con trombopenia por trombosis, anemia microangiopática (esquistocitos), fiebre y afectación neurológica y renal (compromiso red capilar). El tratamiento es plasmaféresis.
- ✓ Como prototipo de alteración de la coagulación, hay que recordar la hemofilia A (déficit de factor VIII) y la B (déficit factor IX), ambas de herencia recesiva ligada al X.
- ✓ Hemorragia en tejidos blandos (psoas, hemartros; ¡no puncionar!). Gravedad variable, pero constante dentro de la misma familia.
- ✓ Laboratorio: aumento TTPa con TP normal. Descenso concentración del factor.
- ✓ En las trombofilias, piensa en el factor V de Leiden (resistencia a proteína C activada) como trastorno más frecuente.
- ✓ El déficit de antitrombina III es el trastorno más peligroso.
- ✓ Hay que pensar en CID ante trombopenia, anemia microangiopática, alargamiento de todos los tiempos, descenso de fibrinógeno y todos los factores de la coagulación y aumento de PDF y dímero D.
- ✓ Hay que recordar que, en la hepatopatía grave, la concentración de factor VIII es normal (es de síntesis endotelial) a diferencia de la CID (donde se consume).
- ✓ La heparina no fraccionada se controla mediante TTPa. El efecto secundario más frecuente es la hemorragia. Puede causar trombopenia.
- ✓ La heparina fraccionada o de bajo peso molecular no precisa controles.
- ✓ Los fármacos antivitaminas K inhiben el efecto de la vitamina K a nivel hepático (factores K dependientes: II, VII, IX, X, proteína C y S). Control TP/INR (2-3).
- ✓ Se debe transfundir aquel producto que precise el paciente (hematíes, plaquetas, plasma o sus componentes), casi nunca sangre completa.
- ✓ La necesidad transfusional depende, en las anemias, más de la situación clínica que del valor de hemoglobina del hemograma.
- ✓ En transfusiones de hematíes, hay que utilizar hematíes del mismo grupo sanguíneo del receptor, o al menos, que el receptor no tenga anticuerpos contra los hematíes transfundidos (los del grupo AB0 son naturales, los de Rh precisan contacto previo con el antígeno).
- ✓ La reacción hemolítica aguda postransfusional grave es motivada por incompatibilidad AB0.
- ✓ La fiebre es la complicación postransfusional más frecuente.

Preguntas ENURM 21, 22 y 23

2021.7a. Es la causa más común de anemia megaloblástica en la clínica

- a) Déficit de cobalamina y ácido fólico
- b) Causas genéticas
- c) Uso de fármacos
- d) Trastornos oncológicos

2021.13a. La presencia de anemia ferropénica en un varón adulto, sin ninguna causa aparente es sugestivo de: - ¿Cuál de las siguientes condiciones?

- a) Hemorragia del tubo digestivo
- b) Síndrome de mala absorción
- c) Aclorhidria
- d) Gastritis atrófica

2021.52b. Los cambios morfológicos en el eritrocito de las pacientes embarazadas que padecen de anemia ferropénica son:

- a) Microcítico hiperocrómico
- b) Macrocítico hipocrómico
- c) Microcítico hipocrómico
- d) Macrocítico normocrómico

2021.16c. La protoporfirina IX es un intermediario necesario para la síntesis del grupo hemo que se eleva en cuáles de las siguientes condiciones.

- a) Anemia ferropénica e intoxicación por plomo
- b) Talasemia
- c) Anemia falciforme
- d) Anemia hemolítica

2021.14a. Trastorno hereditario causado por una mutación del gen de la globina β que sustituye por valina el sexto aminoácido, el ácido glutámico. La HbS ($\alpha 2\beta 26 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$) se polimeriza de forma reversible cuando se desoxigena para formar una red gelatinosa de polímeros fibrosos que incrementa la rigidez de la membrana del eritrocito, aumenta la viscosidad y produce deshidratación por escape de potasio y entrada de calcio.

- a) Anemia falciforme o drepanocítica
- b) Talasemia mayor
- c) Talasemia menor
- d) Hemoglobina de Kansas

2021.61a. Manifestación clínica que se caracteriza por dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. En el contexto de una anemia falciforme:

- a) Síndrome torácico agudo
- b) Síndrome mano pie boca
- c) Fibrosis pulmonar
- d) Proceso Viral

2022.21b. El signo más importante de la deficiencia de hierro en los niños se manifiesta en: preg 28 D

- a) Falta de apetito
- b) Palidez en la palma de las manos
- c) Pica
- d) Retraso de crecimiento

2022.65b. La protoporfirina IX es un intermediario necesario para la síntesis del grupo hemo que se eleva en cuales de las siguientes condiciones

- a) Anemia ferropénica e intoxicación por plomo
- b) Talasemia
- c) Anemia falciforme
- d) Anemia hemolítica

2022.74b.Cuál de las siguientes es el tipo de anemia que se asocia a enfermedad renal crónica:

- a) Anemia microcítica normocrómica
- b) Anemia por déficit de Vitamina B12
- c) Anemia normocítica normocrómica
- d) Anemia macrocítica hiperocrómica

2022.8a.En los pacientes con déficit de vitamina B12, ácido fólico y factor intrínseco, el glóbulo rojo suelen ser

- a) Ser pequeño y con hemoglobina corpuscular baja
- b) En forma de media luna o "guineo"
- c) Los eritrocitos suelen ser de gran tamaño
- d) Hay glóbulos rojos fraccionados

2022.3c. Un paciente llevo a consulta con anemia, se le realizo la prueba de Schilling, que reporto positivo, por lo que se determinó que la causa es por una absorción deficiente de:

- a) Cobalamina
- b) Folato
- c) Hierro
- d) Zinc

Masculino de 8 meses quien es traído a consulta porque la madre ha notado que está muy pálido, presenta dolor e inflamación de las articulaciones de las manos y los pies. Se realiza hemograma que reporta: hematocrito 21% y reticulocitosis.



2022.22b. ¿Cuál sería el diagnóstico más certero en este paciente?

- a) Anemia Ferropénica
- b) Anemia Megaloblástica
- c) Anemia Falciforme
- d) Talasemia

2022.66b. Manifestación clínica que se caracteriza por dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. En el contexto de una anemia falciforme

- a) Síndrome torácico agudo (STA)
- b) Síndrome mano pie boca
- c) Fibrosis pulmonar
- d) Infarto Agudo al Miocardio

2022.76b. Anemia hemolítica crónica adquirida caracterizada por hemólisis intravascular persistente sujeta a exacerbaciones recurrentes:

- a) Anemia enzimática
- b) Hemoglobinuria paroxística nocturna
- c) Crioglobulinemia
- d) Esferocitosis

2022.19c. ¿Por cuál aminoácido se sustituye el ácido glutámico en la globina en pacientes con síndrome drepanocítico?

- a) Lisina
- b) Valina
- c) Metionina
- d) Melatonina

2022.71c. La deficiencia de vitamina K puede ocasionar:

- a) Tiempo de sangría prolongado
- b) Tiempo de sangría, KPTT y tiempo de Quick prolongados
- c) Tiempo de sangría y tiempo de protrombina prolongados
- d) Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) y el tiempo de protrombina (de Quick) prolongados

2023.18. ¿Qué porcentaje de hepatocitos son hematopoyéticos entre la 7ma y 15ta semana de gestación?

- a) 100
- b) 80
- c) 60
- d) 40

2023.16. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas es la más correcta en el manejo de la intoxicación por hierro?

- a) No realizar lavado gástrico por posible broncoaspiración
- b) La alcalinización urinaria aumenta la eliminación del hierro
- c) Administración lo antes posible de deferoxamina
- d) Uso del carbón activado

2023.11. Gammapatía monoclonal benigna:

- a) Macroglobulinemia de Waldenstrom
- b) Síndrome crónico aglutininas frías
- c) Mieloma múltiple
- d) Amiloidosis

2023.17. ¿Cuál de los siguientes factores de coagulación es dependiente de la vitamina K?

- a) Factor III
- b) Factor IV
- c) Factor VII
- d) Factor VIII

2023.81. ¿Qué tipo de sangre se le considera el donador universal?

- a) O Rh negativo
- b) O Rh positivo
- c) AB Rh positivo
- d) AB Rh negativo

Respuestas ENURM 21, 22 y 23

Pregunta 2021.7a. RC: a

Pregunta 2021.13a. RC: a

Pregunta 2021.52b. RC: c

Pregunta 2021.16c. RC: a

Pregunta 2021.14a. RC: a

Pregunta 2021.61a. RC: a

Pregunta 2022.21b. RC: b

Pregunta 2022.65b. RC: a

Pregunta 2022.74b. RC: c

Pregunta 2022.8a. RC: c

Pregunta 2022.3c. RC: a

Pregunta 2022.22b. RC: c

Pregunta 2022.66b. RC: a

Pregunta 2022.76b. RC: b

Pregunta 2022.19c. RC: b

Pregunta 2022.71c. RC: d

Pregunta 2023.18. RC: c

Pregunta 2023.16. RC: c

Pregunta 2023.11. RC: b

Pregunta 2023.17. RC: c

Pregunta 2023.81. RC: a

Bibliografía

- | | |
|---|---|
| <p>❏ Espitia-Huerter O, P. Actualidades en coagulación. Anestesia en el paciente con trauma. Vol. 38. Supl. 1 Abril-Junio 2015 pp. S143-S146.</p> | <p>❏ Braunstein E. Anemia de células falciformes (anemia drepanocítica o drepanocitosis). Manual MSD. 2019.</p> |
|---|---|