

The background of the cover is a microscopic view of red blood cells, showing their characteristic biconcave disc shape. The cells are rendered in various shades of red and orange, with some in sharp focus and others blurred in the background, creating a sense of depth. The overall color palette is warm and monochromatic, dominated by reds and oranges.

Hematología

La sangre y sus enfermedades

Segunda edición

José Carlos Jaime Pérez
David Gómez Almaguer

**Mc
Graw
Hill**

Hematología

La sangre y sus enfermedades

Roman Esteli Chavez
Cel: 993393325

Hematología

La sangre y sus enfermedades

Segunda edición

José Carlos Jaime Pérez

Subdirector de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina
y del Hospital Universitario “Dr. José E. González”

Universidad Autónoma de Nuevo León

Jefe de Enseñanza e Investigación del Servicio de Hematología

Universidad Autónoma de Nuevo León

Doctor en Medicina

Inmunohepatólogo

Roman Esteli Chavez
Cel: 993393325

Dr. David Gómez Almaguer

Hematólogo, Profesor de Hematología y Medicina Interna,
Jefe del Servicio de Hematología del Centro Universitario Contra el Cáncer,
Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González”
de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México
Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores,
Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Ciencias



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor sponsor: Gabriel Romero Hernández
Supervisor de edición: Norma Leticia García Carbajal
Supervisor de producción: José Luis González Huerta
Corrección de estilo: Eduardo Grijalva Gómez

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

HEMATOLOGÍA. LA SANGRE Y SUS ENFERMEDADES

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin la autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2009, 2005 respecto a la segunda edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.

A Subsidiary of *The McGraw-Hill Companies, Inc.*

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón,
C.P. 01376, México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

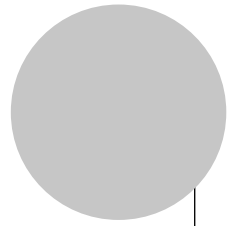
ISBN-13: 978-970-10-6920-2

1234567890
Impreso en México

08765432109
Printed in Mexico

Roman Esteli Chavez
Cel: 993393325

Contenido



Capítulo 1

Célula madre hematopoyética y hematopoyesis 1

Dr. José Carlos Jaime Pérez
Dr. David Gómez Almaguer

Capítulo 2

Breve historia de la hematología I: las anemias 5

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 3

Anemia: consideraciones generales y clasificación 13

Dr. David Gómez Almaguer

Capítulo 4

Interpretación de la biometría hemática 17

Dr. Carlos Almaguer Gaona

Capítulo 5

Anemia ferropénica 23

Dr. Óscar González Llano

Capítulo 6

Anemia megaloblástica 27

Dr. David Gómez Almaguer

Capítulo 7

Anemia aplásica 31

Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez

Capítulo 8

Esferocitosis hereditaria 35

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 9

Deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) 39

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 10

Drepanocitosis 43

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 11

Talasemias 47

Dr. Guillermo Ruiz Reyes

Capítulo 12

Anemia hemolítica autoinmune 51

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 13

Enfermedad hemolítica del recién nacido 57

Dr. Óscar González Llano

Capítulo 14

Hemoglobinuria paroxística nocturna 61

Dr. Carlos Almaguer Gaona

Capítulo 15

Hemocromatosis 67

Dr. Guillermo J. Ruiz Delgado
Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles
Dr. Miguel A. Gómez Guijosa

Capítulo 16**Breve historia de la hematología II.****Las leucemias 71**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 17**Leucemia linfoblástica aguda 77**

Dr. David Gómez Almaguer

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 18**Leucemia mieloblástica aguda 83**

Dr. David Gómez Almaguer

Capítulo 19**Leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas 87**

Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 20**Leucemia granulocítica crónica 93**

Dr. José Luis Herrera Garza

Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez

Capítulo 21**Síndromes mieloproliferativos crónicos: policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis 97**

Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez

Capítulo 22**Síndromes mielodisplásicos 103**

Dr. David Gómez Almaguer

Capítulo 23**Breve historia de la hematología III.****Los linfomas y el mieloma múltiple 107**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 24**Linfoma de Hodgkin 113**

Dr. David Gómez Almaguer

Dr. Homero Gutiérrez Aguirre

Capítulo 25**Linfomas no Hodgkin 117**

Dr. David Gómez Almaguer

Dr. Homero Gutiérrez Aguirre

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 26**Mieloma múltiple 123**

Dr. Jorge Vela Ojeda

Dra. Miriam A. García Ruiz Esparza

Capítulo 27**Macroglobulinemia de Waldenström 129**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 28**Breve historia de la hematología IV: la coagulación sanguínea 133**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 29**Fisiología de la coagulación I.****Función plaquetaria 137**

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 30**Fisiología de la coagulación II.****Fases plasmática y fibrinolítica 145**

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 31**Evaluación del paciente****con hemorragia anormal 155**

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 32**Enfermedades hemorrágicas por defectos vasculares y plaquetarios 161**

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 33**Enfermedades hemorrágicas por defectos de la fase plasmática y de la fibrinólisis 169**

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 34**Estado hipercoagulable. Trombofilia 179**

Dr. Luis Javier Marfil Rivera.

Capítulo 35**Púrpura trombocitopénica inmunológica 185**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 36**Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico 191**

Dr. David Gómez Almaguer
 Dra. Luz del Carmen Tarín Arzaga
 Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 37**Breve historia de la hematología V. La transfusión sanguínea y el trasplante de células hematopoyéticas 195**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 38**Introducción a la medicina de transfusión 201**

Dr. José Carlos Jaime Pérez
 Dr. Mario César Salinas Carmona

Capítulo 39**Pruebas de compatibilidad previas a la transfusión y la prueba de la antiglobulina humana o de Coombs 205**

Dr. Carlos Almaguer Gaona

Capítulo 40**Terapia con componentes sanguíneos 211**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 41**Guías para la transfusión sanguínea 219**

Dr. José Carlos Jaime Pérez
 Dr. Eduardo Vázquez Garza

Capítulo 42**Aspectos prácticos de la transfusión de la sangre y sus fracciones 223**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 43**Transfusión masiva 227**

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Capítulo 44**Hemoféresis 231**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 45**Banco de sangre de cordón umbilical 235**

Dra. Consuelo Mancías Guerra

Capítulo 46**Sistema HLA y su importancia en hematología 241**

Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 47**Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas 245**

Dr. David Gómez Almaguer
 Dr. José Carlos Jaime Pérez

Capítulo 48**Principios de inmunología aplicados a la hematología 251**

Dr. Mario César Salinas Carmona

Capítulo 49**Fundamentos de biología molecular en hematología 259**

Dr. Javier Garcés Eisele
 Dra. Virginia Reyes Núñez
 Dr. Alejandro Ruiz Argüelles

Capítulo 50**Biología molecular en las enfermedades hematológicas 263**

Dr. Javier Garcés Eisele
 Dra. Virginia Reyes Núñez
 Dr. Alejandro Ruiz Argüelles

Capítulo 51**Valores normales y pruebas especiales en el laboratorio de hematología 271**

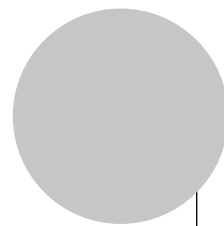
Dr. Carlos Almaguer Gaona

Capítulo 52**El frotis de la sangre periférica en las enfermedades hematológicas más frecuentes 279**

Dra. Luz del Carmen Tarín Arzaga

Glosario 285**Índice 291**

Colaboradores



Dr. Carlos Almaguer Gaona

Patólogo Clínico, Profesor de Hematología.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

Dra. Olga G. Cantú Rodríguez

Hematóloga, Profesora de Hematología y Medicina Interna.

Coordinadora del Programa de Trasplante de Células Hematopoyéticas.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Dr. Javier Garcés Eisele

Profesor de Tiempo Completo.

Facultad de Ciencias, Universidad de las Américas, Puebla.

Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores.

Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

Universidad de las Américas, Puebla, México

Dra. Miriam A. García Ruiz Esparza

Médico Internista. Jefe del Departamento Clínico de la Unidad Metabólica.

Investigador Asociado A del IMSS.

Servicio de Unidad Metabólica, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. David Gómez Almaguer

Hematólogo, Profesor de Hematología y Medicina Interna, Jefe del Servicio de Hematología del Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores,

Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Ciencias.

Dr. Miguel A. Gómez Guijosa

Hematólogo. Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Dr. Óscar González Llano

Hematólogo Pediatra, Profesor de Hematología.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Dr. C. Homero Gutiérrez Aguirre

Hematólogo, Profesor de Hematología.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Dr. José Luis Herrera Garza

Hematólogo, Profesor de Hematología y Medicina Interna.

Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Dr. en medicina José Carlos Jaime Pérez

Inmunohematólogo, Doctor en Medicina, Profesor de Hematología y Medicina Interna, Jefe de Enseñanza e Investigación del Servicio de Hematología.

Secretario Académico, Programa de Doctorado en Medicina, Subdirección de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores.

Dra. Consuelo Mancías Guerra

Hematóloga Pediatra, Coordinadora del Banco de Sangre de Cordón Umbilical.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Hematólogo, Profesor de Hematología y Medicina Interna. Coordinador de la Clínica de Coagulación.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Q.F.B. Virginia Reyes Núñez

Maestra en Ciencias.

Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

Dr. Alejandro Ruiz Argüelles

Inmunólogo. Director General. Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México. Profesor Adscrito. Facultad de Ciencias, Universidad de las Américas, Puebla.

Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores, Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Ciencias.

Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles

Hematólogo, Director General. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México.

Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores, Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Ciencias.

Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México

Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

Dr. Guillermo J. Ruiz Delgado

Hematólogo, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México.

Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores.

Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México.

Dr. Guillermo Ruiz Reyes

Fundador y Director Emérito, Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

Miembro de la Academia Nacional de Medicina

Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

Dr. Mario César Salinas Carmona

Inmunólogo, Jefe del Departamento de Inmunología. Director General de Investigación de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores, Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Ciencias.

Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

Dra. Luz del Carmen Tarín Arzaga

Hematóloga, Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Centro Universitario contra el Cáncer, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

Dr. Eduardo Vázquez Garza

PhD candidate, Immunohematology-Hematology Department, Århus University Hospital

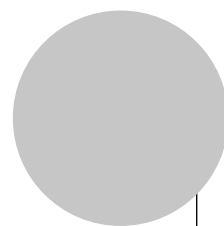
Århus University Hospital, Århus, Denmark

Dr. Jorge Vela Ojeda

Hematólogo, Jefe del Servicio de Hematología, Investigador Asociado C del IMSS. Investigador Nacional, Sistema Nacional de Investigadores.

Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Prólogo



El que un libro de una especialidad cuyos enfermos son relativamente poco frecuentes en la consulta general, como lo es la hematología, logre ver una segunda edición no es algo sencillo; por el contrario, implica el mérito de haber logrado sobrevivir, y aún triunfar, en un mercado editorial competido. El que en el presente caso ello haya sido así refleja que los conocimientos expuestos, en cantidad y calidad, son accesibles y útiles al lector.

La hematología se ha transformado radicalmente en la última década, impulsada de manera destacada por el descubrimiento de nuevos tratamientos, muchos de ellos de diseño, como los basados en el uso de anticuerpos monoclonales, así como el enorme cuerpo de conocimientos derivados de aplicar los métodos de la biología molecular al estudio de los pacientes hematológicos. En muchos casos se han aclarado los procesos fisiopatológicos de las enfermedades de la sangre, antes tan críptica. La traducción de este bagaje científico en intervenciones terapéuticas se ve reflejada en que la práctica de la hematología es ahora muy diferente de la que conocimos una década atrás. En este contexto de constante y rápida evolución, este libro de hematología representa un esfuerzo admirable. En él se tratan los temas más relevantes de esta especialidad de una manera clara y directa, profunda y bien documentada. El objetivo es simple: presentar el estado actual de la hematología, de lo normal y lo patológico. La discusión de los temas se dirige de manera principal al médico en formación y al médico general e internista cuya participación en el manejo de los pacientes con enfermedades hematológicas mano a mano con el especialista resulta cada vez más necesaria y relevante.

De manera igualmente ambiciosa, la segunda edición del texto es de gran valor para los químicos, biólogos y otros profesionales de la salud. La hematología hoy en día no es material exclusivo del especialista, sino de un equipo de atención

médica que comparte responsabilidades y experiencias. El médico general y el médico internista no sólo representan con frecuencia el primer contacto con el enfermo hematológico, sino que además inician el proceso diagnóstico y colaboran en múltiples aspectos de la terapia y vigilancia de los pacientes.

Para el estudiante, este libro facilitará el adentrarse en los misterios de esta apasionante especialidad y les estimulará a convertirse en los científicos destacados y médicos compasivos que todos necesitamos. De allí la importancia de compartir los aspectos más intrincados de la hematología de manera didáctica, profunda y actualizada. El contenido del texto de la segunda edición ha sido revisado a profundidad, se han añadido capítulos nuevos, notablemente los relacionados a la medicina de transfusión y banco de sangre, para reflejar de manera cabal el conocimiento hematológico contemporáneo, además de temas obligados que son ya de aplicación clínica y terapéutica, como los concernientes a la biología molecular y el banco de sangre de cordón umbilical.

Sin duda, un valor adicional de este libro lo constituyen los amenos capítulos dedicados a describir de manera breve y clara la historia de la hematología. Ésta es una especialidad de larga y rica historia científica, y recordar y reconocer los esfuerzos de quienes contribuyeron con su genio y dedicación a lograr los grandes avances que conformaron la hematología que conocemos actualmente es no sólo de gran utilidad, sino extremadamente valioso para afrontar los retos del futuro.

¡Bienvenidos a la hematología!

Jorge Cortés, M.D.

Deputy Chair, Department of Leukemia
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas, EUA

Célula madre hematopoyética y hematopoyesis

1

Dr. José Carlos Jaime Pérez • Dr. David Gómez Almaguer

● Célula madre hematopoyética

La primera evidencia de la existencia de células madre hematopoyéticas en el ser humano surgió en 1945, cuando se observó que algunos individuos que habían sido expuestos a dosis letales de radiación podían ser rescatados mediante un trasplante de médula ósea de un donador sano, el cual permitía la regeneración del tejido sanguíneo. En 1960, McCulloch y Till notaron que ratones radiados letalmente, a los que se había inyectado células extraídas de la médula ósea de ratones no radiados, podían sobrevivir y comenzaron a analizar los tejidos hematopoyéticos de estos animales con la finalidad de encontrar los componentes causales de la regeneración sanguínea. De esta manera, hallaron masas tumorales en el bazo de los ratones que, una vez examinadas, resultaron ser colonias de hematopoyesis, capaces de generar las tres estirpes celulares, de donde nació el concepto y definición de la célula madre como aquella capaz de autorrenovarse, diferenciarse y proliferar extensamente. Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre fetal y en la del adulto. Se estima que el porcentaje de ellas en la médula ósea es del 1%, y en la sangre periférica del 0.01 al 0.1%.

La médula ósea es el sitio donde se producen las células sanguíneas. A partir de esta célula totipotencial, llamada célula madre hematopoyética o progenitora, se originan todas las células sanguíneas: eritrocitos, leucocitos (que incluyen los distintos linfocitos) y plaquetas. El término “célula madre” se utilizó por primera vez en hematología en 1896, cuando Pappenheim propuso la existencia de una célula precursora capaz de dar origen a las estirpes celulares de la sangre. Las células madre se pueden clasificar, según su potencial de diferenciación, en totipotenciales (que pueden dar lugar a un organismo completo), pluripotenciales (que tienen la capacidad para desarrollarse en una de las tres capas germinativas: endodermo, mesodermo o ectodermo) y multipotenciales (que tienen la capacidad de generar todos los tipos de células de un mismo tejido), y según el tejido de origen en células madre embrionarias (células derivadas de la masa celular interna del embrión temprano, en esta etapa llamado blasto) o adultas (célula multipotente, que puede generar todos los tipos celulares de un mismo tejido, como el sanguíneo).

Las células madre se encuentran en todos los organismos multicelulares y se distinguen por dos propiedades: se autorrenuevan, es decir, se multiplican infinitamente conservándose indiferenciadas y, al mismo tiempo se diferencian, siendo capaces de originar uno o varios tipos de células diferenciadas, como las células de la piel, hígado, de músculo, las neuronas, etcétera.

La célula madre hematopoyética es entonces capaz de dividirse sin diferenciarse y de esta manera se perpetúa (capacidad de autorrenovación). También es capaz de aumentar su número en situaciones de sangrado, infección, etc., es decir, en situaciones de apremio del cuerpo humano y en las cuales se requiere un aumento urgente en la celularidad sanguínea. Recientemente se ha observado que las células hematopoyéticas totipotenciales tienen la capacidad de influir en la regeneración histórica, lo cual se conoce hoy en día como “plasticidad”, la cual es la capacidad de la célula madre adulta de un tejido para generar una célula especializada de un tejido diferente. Estas células se han utilizado en estudios clínicos en el tratamiento de la isquemia vascular, infarto de miocardio, cirrosis, enfermedades neurológicas, etc., si bien falta tiempo para definir muchas dudas en este campo.

Hay células madre en el embrión, el feto y el adulto. La terapia celular consiste en sustituir las células dañadas o ausentes por las sanas, aprovechando las características mencionadas de autorrenovación, diferenciación y plasticidad; de manera simple, se extraen células madre del paciente, se conduce su diferenciación hacia el tipo celular deseado, para por último injertarlo en el tejido enfermo.

Desde hace tiempo se utilizan los trasplantes de células madre adultas de la médula ósea, y en fecha más reciente las obtenidas de la sangre periférica, capaces de reconstituir la hematopoyesis trilineal, para el tratamiento de enfermedades hematológicas benignas y malignas. Las células madre pluripotenciales son capaces de restablecer de manera duradera la inmunohematopoyesis después de terapia mieloablativa, la cual permite al receptor aceptar el nuevo tejido hematopoyético sano.

Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre periférica durante la ontogenia y en el adulto, y su número en la circulación puede aumentar de modo considerable con diferentes estímulos, entre ellos la administración de quimioterapia. La inyección subcutánea de un recombinante,

el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (*granulocyte colony stimulating factor*, en inglés), permite que, al aumentar 10 veces el número circulante de células hematoprogenitoras, sea posible realizar trasplantes autólogos y alogénicos mediante concentrados de células mononucleares de la sangre periférica que contienen cantidades suficientes de células hematopoyéticas, si la estimulación es adecuada. Estas células se recolectan mediante leucocitoféresis con máquinas llamadas procesadores celulares.

La identificación de las células madre hematopoyéticas no es fácil, ya que morfológicamente pueden ser indistinguibles de otras células de la médula ósea o de la sangre periférica; por ello, para su identificación y cuantificación, es necesario recurrir a anticuerpos marcados con fluoresceína dirigidos contra sus antígenos de superficie, sobre todo el CD34, mediante la técnica de citometría de flujo.

● Hematopoyesis

Hematopoyesis normal en los seres humanos

Alrededor de tres semanas después de la fecundación, a los lados del esbozo primitivo, se observan grupos celulares llamados **islotos sanguíneos**, a partir de los cuales se originan los vasos sanguíneos y el sistema hematopoyético. **Las primeras células precursoras identificadas son los hemocitoblastos**, que no poseen hemoglobina y dan origen a los eritroblastos primitivos, los cuales contienen hemoglobina (Hb) en su citoplasma y cuentan con núcleo. Asimismo, es posible observar en esta etapa de la vida intrauterina megacariocitos y granulocitos.

Todas las células sanguíneas derivan del tejido conjuntivo embrionario, el mesénquima. En la especie humana, el embrión contiene cuando menos dos fuentes de células madre hematopoyéticas distintas, constituidas por linajes celulares separados. Una de ellas se localiza en la esplancopleura para-aórtica y la otra en el mesonefros aortogonadal; previamente se había considerado al saco vitelino, extraembrionario, como el reservorio de las células hematoprogenitoras capaces de autorrenovación. **Los glóbulos rojos primitivos morfológicamente reconocibles se originan primero a partir de los hemangioblastos, los cuales son precursores mesodérmicos de los tejidos hematopoyético y endotelial.** Estos eritroblastos expresan los genes de la globina embrionaria, en contraste con los genes de la globina de la hematopoyesis madura, los cuales sólo se expresan en los eritrocitos sin núcleo.

Hacia la octava semana, la hematopoyesis o hemopoyesis intravascular ha disminuido de modo progresivo, y en la novena es ya básicamente extravascular; el hígado es el órgano principal donde se lleva a cabo.

Entre las semanas 12 y 16 dejan de producirse hemoglobinas fetales (Gowers I y II, Portland), con lo que predomina la producción de hemoglobina fetal. Hasta aquí, la actividad hematopoyética sigue estando fundamentalmente relacionada con los eritrocitos y sus precursores; otros órganos donde se realiza esta hematopoyesis visceral son el bazo, el timo, los ganglios linfáticos y los riñones. A partir del quinto o el sexto

mes, cuando la actividad visceral es mayor, inicia su disminución gradual hasta el nacimiento, etapa en la que el hígado y el bazo sólo conservan vestigios de la importante función que realizaron en la vida intrauterina.

Con respecto a la hematopoyesis en la médula ósea, ésta se inicia en el cuarto mes de la vida fetal: primero ocurre la de la serie leucocítica y después la de la estirpe eritroide. Para el séptimo mes, la médula ósea ya se encuentra ocupada totalmente por células de todas las series, con lo que se convierte desde entonces en el órgano hematopoyético más importante.

En esta etapa, cualquier estímulo que haga aumentar la hematopoyesis produce un incremento de la actividad extramedular en el hígado y el bazo (pues el esqueleto del producto está formado en gran parte de cartílago), lo que se manifiesta en hepatoesplenomegalia. Por estas mismas características del esqueleto de los recién nacidos y los lactantes, cuando es necesario practicar el aspirado de médula ósea, se prefiere realizarla en el tercio superior de la cara anterior de la tibia, ya que este sitio permite, desde el punto de vista técnico, introducir la aguja de aspirado.

En lo que concierne a los diferentes valores de las células sanguíneas, tanto las precursoras de la médula ósea como las de la sangre periférica, es importante mencionar que la celularidad de la médula ósea en la infancia varía según la edad en que se evalúa, de ahí la utilidad de revisar las tablas que se han publicado al respecto, cada vez que sea necesario.

La biometría hemática (BH) del recién nacido normal muestra una concentración de Hb entre 14 y 16 g/dl, con tendencia a la macrocitosis; a partir del nacimiento hay una disminución progresiva de esta cifra hasta alcanzar, al cuarto mes de vida, un valor de casi 11.5 g/dl; este cambio significativo se conoce como anemia fisiológica del lactante. Después de permanecer estable hasta los tres a cuatro años, se produce un aumento moderado hasta los 10 a 12 años, cuando empieza a ser más alta en varones por los efectos hormonales propios de la edad. Los glóbulos blancos al nacimiento muestran una leucocitosis del orden de $18\,000 \pm 8000 \mu\text{l}$ de predominio neutrófilo; desde los tres meses de edad, la cifra normal es de $12\,000 \pm 6000/\mu\text{l}$, con un 60% de linfocitos y 35% de neutrófilos.

En la médula ósea normal, se encuentran todas las células de la sangre, maduras e inmaduras, de las tres estirpes celulares: eritroide, mielóide y megacariocítica. Por otra parte, en la sangre periférica en condiciones normales se hallan casi siempre células maduras, en tanto que en situaciones particulares (fisiológicas o patológicas) es posible observar células inmaduras, como en la eritroblastosis fetal, o neoplásicas, como en las leucemias. La médula ósea en el adulto produce alrededor de 6 billones de células/kg/día: 2.5 de glóbulos rojos, 2.5 de plaquetas y 1 de leucocitos. Las células de la médula ósea se mencionan en el cuadro 1-1.

Según sus características de tinción, los granulocitos se dividen en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Las plaquetas provienen de los megacariocitos, células grandes de la médula ósea, de cuyo citoplasma se desprenden fragmentos que constituyen las plaquetas. Se dividen de la siguiente manera:

● Cuadro 1-1

Maduración de las células de la médula ósea

Pronormoblasto	→	normoblasto basófilo	→	normoblasto policromatófilico	→	normoblasto ortocromático	→	reticulocito	→	eritrocito
Mieloblasto	→	promielocito	→	mielocito metamielocito	→	banda	→	segmentado		
Monoblasto	→	promonocito	→	monocito						
Linfoblasto	→	prolinfocito	→	linfocito						
Megacarioblasto	→	promegacariocito	→	megacariocito	→	plaquetas				

megacarioblasto, megacariocito joven, megacariocito adulto o maduro.

Las células maduras que normalmente circulan en el torrente sanguíneo son reticulocitos y eritrocitos; neutrófilos, bandas y segmentados, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas. Cuando la producción de un tipo de células aumenta por razones fisiológicas o patológicas, es posible que se aprecien células menos maduras circulando. Por ejemplo, en un paciente con anemia hemolítica se advierte incremento de reticulocitos y es factible encontrar en la circulación eritroblastos ortocromáticos; en un individuo con infección bacteriana grave, es posible observar aumento de bandas y segmentados, así como metamielocitos e incluso mielocitos.

Regulación de la hematopoyesis

Hay diferentes proteínas reguladoras de la hematopoyesis, algunas con una función muy específica y otras con una función general.

- Eritrocitos: eritropoyetina.
- Plaquetas: trombopoyetina.
- Granulocitos: G-CSF y GM-CSF.
- Monocitos: M-CSF y GM-CSF.

Las interleucinas son proteínas cuyos subtipos se distinguen con números arábigos, y sus funciones son menos específicas que las de los factores señalados; muchas de ellas tienen distintas funciones en la hematopoyesis. **Las interleucinas 1 y 3 son probablemente las más importantes.**

La proteína estimulante de la hematopoyesis más conocida es la eritropoyetina, la cual se secreta por el riñón y tal vez en pequeñas cantidades por el hígado. Esta hormona estimula la eritropoyesis de manera selectiva. Los pacientes con insuficiencia renal presentan disminución en la eritropoyetina y anemia. La administración de ésta corrige en gran parte la anemia de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La eritropoyetina y otros factores de crecimiento hematopoyéticos se han logrado producir en grandes cantidades mediante técnicas

de ingeniería genética. Al presente constituyen medios muy útiles para regular, aumentar o estimular a la hematopoyesis.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) o de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) son capaces de aumentar la producción de granulocitos y monocitos; además, son capaces de aumentar la cantidad de células madre y favorecen la circulación de éstas en la sangre periférica. Lo anterior ha hecho que se utilicen para tratar pacientes con neutropenia primaria o en que han recibido quimioterapia, por lo que es posible aumentar las dosis de quimioterapia, destruir con mayor eficacia la neoplasia sin aumentar la duración de la neutropenia resultante, con lo que disminuyen la incidencia de sepsis y la morbimortalidad en los pacientes.

Para que haya una hematopoyesis normal, es necesario que el organismo se halle en equilibrio fisiológico. Asimismo, se requieren nutrimentos adecuados, como proteínas y vitaminas, al igual que elementos como el hierro. De igual manera, para la eritropoyesis o formación de eritrocitos, se necesita la mayoría de las hormonas, sobre todo la eritropoyetina, que se produce en el riñón; la testosterona (por esta razón, los varones tienen más eritrocitos que las mujeres), y las hormonas tiroideas. Por lo anterior, aquellos con insuficiencia renal, o endocrina, o ambas, como hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal, presentan anemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Bock G, Goode J.** Stem cells: nuclear reprogramming and therapeutic applications. Chichester: John Wiley & Sons, 2005;3:19.
- Kaushansky K.** Hematopoietic stem cells, progenitors, and cytokines. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;201-220.
- Origin and development of blood cells. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's Clinical Hematology. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2143-2168.
- Ramallo SM, Willenbring H.** On the origin of the term "stem cell". Cell Stem Cell, 2007;1:35-38.
- Snyder E, Haley NR.** Cellular therapy: a physician's handbook. 1a. ed. American Association of Blood Banks (AABB), 2004;1-11.

Breve historia de la hematología I: las anemias

2

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica)

Resulta una ironía que, aunque el hierro sea el mineral más abundante en la Tierra, la deficiencia de hierro (DH) afecte al menos a 2000 millones de seres humanos en la actualidad, de los cuales la mitad padece anemia. La anemia microcítica hipocrómica resultante (ADH) se reconoció como DH recién en el decenio de 1930, en tanto que los efectos extrahematopoyéticos de la misma no están todavía totalmente definidos.

Se ha especulado que la hiperostosis porótica, esto es, múltiples agujeros diminutos en la cortical ósea del cráneo, consecuencia de la expansión del diploe, frecuente en esqueletos prehistóricos, pudo haber sido la consecuencia de la ADH, sobre todo cuando el ser humano pasó de cazador a agricultor y su dieta se basó en el maíz, cuyo muy escaso contenido de hierro es notable.

Esta deficiencia siempre ha sido más frecuente en los estratos pobres de la sociedad y lo demuestra la presencia de coiloniquia en la “Mano de Lydney”, escultura en bronce de un antebrazo y mano de la cultura celta, que muestra claramente las uñas en forma de cuchara, típicas de la ADH. Este signo lo describió Kaznelson en 1931.

Transcurrirían siglos antes que el papel del hierro en la síntesis de hemoglobina (Hb) y la función del glóbulo rojo fuese reconocida hasta las descripciones microscópicas de los eritrocitos por van Leeuwenhoek alrededor del año 1700. Años antes, William Harvey había postulado ya su teoría de la circulación sanguínea sin el beneficio del microscopio. Un momento decisivo llegó como consecuencia del trabajo destacado de Paul Erlich, quien, cuando era todavía estudiante, desarrolló los métodos de tinción celular con anilinas, lo que permitió el estudio de la morfología de la sangre periférica y con ello el nacimiento de la hematología como ciencia. Aunque antes de Erlich ya se podían contar los eritrocitos, la medición confiable de la Hb fue posible hasta el siglo xx, lo que explica el retraso en la definición de la ADH. Es necesario también considerar que los recuentos de eritrocitos permanecen casi normales en la ADH, lo cual dificultó su reconocimiento; además, se suponía que no había deficiencia de las

sustancias abundantes en la naturaleza, como el hierro, cuya presencia en la sangre estableció Magendie en 1747 cuando calentó sangre hasta obtener cenizas y demostró que los residuos eran atraídos por un imán o magneto, por lo que dedujo la presencia de hierro en la sangre.

En 1902, en Basilea, Bunge escribió que el consumo habitual de alimentos deficientes en hierro podía conducir a anemia; él mismo demostró que la leche humana posee hierro en escasa cantidad, y afirmó que, aunque la deficiencia dietética de este mineral era casi inimaginable, ningún alimento por sí mismo contenía suficiente hierro como para ser eficaz en el tratamiento de su deficiencia.

En 1932, Hutchinson afirmó que el hierro no se obtiene fácilmente de la dieta, y concluyó que “... el hierro contenido en la Hb y sus derivados es muy mal absorbido”. Sin embargo, creía, como Bunge, que este mineral en el entorno era suficiente y que la complementación resultaba innecesaria. Este concepto cambiaría como resultado del extenso y brillante trabajo de investigación de la anemia en niños que desarrolló Helen Mackay en Viena después de la Segunda Guerra Mundial.

Entidades clínicas de interés histórico en la deficiencia de hierro: el mal de amor y la enfermedad de las vírgenes

Estos cuadros, descritos inicialmente en 1554 por Johann Lange, también denominados “clorosis” o “enfermedad verde”, fueron muy populares entre los médicos de los siglos desde el xvii y hasta principios del xx. Se refieren a un cuadro de anemia hipocrómica en mujeres adolescentes relacionado con alteraciones gastrointestinales y trastornos menstruales. La coloración verde claramente descrita por muchos médicos a lo largo de esos periodos dificultó explicar la clorosis como una simple ADH. Tal vez una explicación razonable es la que expuso Crosby en 1955, quien razonó que estos casos se debían a una combinación de desnutrición proteínica y deficiencia de hierro. Ya antes, Andril había comentado sobre la presencia de eritrocitos muy pequeños en la clorosis, la cual continuó vinculándose con el desarrollo de la sexualidad en las jóvenes adolescentes y la posible relación de un trastorno

temporal de la eritropoyesis con el desarrollo de los órganos de la reproducción.

Aunque la deficiencia de hierro no se reconoció cabalmente como el origen de la clorosis, el hierro se usó en su tratamiento durante siglos, como lo demuestra la ingestión del jarabe preparado con virutas de hierro en vino endulzado y hervido, así como la recomendación de beber agua de la región de Spa, en Bélgica, en donde las principales enfermedades tratadas eran la clorosis y la anemia. Esas aguas son ricas en bicarbonato de hierro. En 1832, Blaud inició el uso de píldoras que contenían 1.4 g de sulfato ferroso, en tanto que Osier pensaba que el hierro era más eficaz si se combinaba con el arsénico que entonces estaba de moda. Sin embargo, Bunge consideró dudoso el beneficio de estos y otros tratamientos a base de hierro en la clorosis y las anemias hipocrómicas; debido a su prestigio, su opinión retardó de manera innecesaria la comprensión cabal de la ADH. Luego, sin apenas notarse, la clorosis desapareció en el siglo XIX sin una razón aparente, aunque se ha especulado que se debió a una mejora en la dieta, las circunstancias socioeconómicas y una reducción en la tasa de infección.

No se sabe la causa real de la desaparición de la clorosis; sin embargo, en ocasiones se atienden pacientes con deficiencia de hierro y una Hb muy reducida, sin el color verde reconocido por los médicos de siglos atrás.

Aclorhidria y otros síndromes de la anemia por deficiencia de hierro

A finales del siglo XIX, la descripción de anemia microcítica hipocrómica en mujeres de edad mediana que padecían hiporexia y aclorhidria condujo a un gran desacuerdo con respecto a si este cuadro correspondía a una entidad patológica específica. Este cuadro se denominó “anemia simple primaria” en 1905, por Taylor *et al.*, para quienes la causa era pura y simplemente la mala higiene. Aún hoy, 100 años después, la relación entre aclorhidria y deficiencia de hierro no está dilucidada de manera total y satisfactoria.

En un estado de deficiencia de hierro, las mucosas bucal, esofágica y gástrica presentan anomalías, como las membranas cricofaríngeas, que pueden o no desaparecer después de la restitución del hierro; de ello se deduce que la DH puede ser una causa de atrofia gástrica y aclorhidria, y también estas dos últimas pueden determinar la DH por una absorción deficiente.

En 1931, dos publicaciones de Davies y Witts aclararon de manera definitiva el papel que juega el hierro en la ADH del adulto. Además, Davies, en su artículo, señaló con toda claridad que el papel del hierro se extendía a los epitelios y a la piel, pues los cambios en las uñas, lengua y esófago de las pacientes con aclorhidria y anemia mostraban una notable mejoría después de recibir tratamiento con hierro. Davies concluyó que “... funciones adicionales deben atribuirse al hierro en el mantenimiento general de una buena nutrición” y resaltó la dieta deficiente que seguían las mujeres con aclorhidria, para concluir que las características causales incluían una dieta deficiente en hierro, la aclorhidria con malabsorción

del mismo, y la anemia simple, por deficiencia de la Hb, con una buena respuesta a la administración del mineral.

Ese mismo año, 1931, Witts concluyó que la anemia se debía a la incapacidad para formar Hb como resultado de la cantidad reducida de hierro en la sangre; señaló que muchas de las mujeres que padecían la anemia ingerían hierro en cantidades insuficientes a partir de sus alimentos. Con frecuencia se relacionaba la ADH con una “diátesis asténica”, tal vez al presentar la primera descripción de la enteropatía por gluten. En 1919 se hizo el primer reconocimiento de la relación de anemia microcítica, disfagia y membranas poscricoides (síndrome de Plummer-Vinson/Brown-Paterson-Kelly).

Contribución de Helen Mackay y anemias pediátricas

La gran importancia del contenido de hierro en la dieta para prevenir la anemia microcítica hipocrómica se entendió con el desarrollo de la pediatría. Hacia 1920, Helen Mackay, la primera mujer en recibir su nombramiento del Colegio Real de Médicos de Londres, se propuso estudiar los valores normales de Hb en niños del este de Londres. Demostró la presencia de una Hb alta al momento del nacimiento, una etapa de estabilidad a los dos meses y una disminución gradual desde los seis meses hasta el segundo año de vida. Aunque corroboró el aumento de peso posterior al consumo de leche y el combate de las infecciones, esto no previno la declinación de la Hb; sin embargo, la administración de sales de hierro a estos mismos niños produjo cambios impresionantes en la prevención de la ADH. También señaló que los niños tratados con hierro parecían más sanos y presentaban la mitad de los ataques infecciosos de las vías respiratorias, diarreas y fiebre que los niños sin complementos. Los estudios de Mackay en Londres establecieron la característica de los cambios de hemoglobina en la infancia temprana y que la anemia a esta edad se debía a la dieta deficiente en hierro que podía curarse con la administración del elemento. Su recomendación de dar hierro a los niños que no reciben leche materna desde los primeros meses de vida para sostener mejores niveles de Hb continúa siendo válida hasta el día de hoy. En resumen, Mackay fue quien por último vinculó la DH con la ADH; estableció la necesidad de una dieta con hierro en cantidades adecuadas, y definió los complicados cambios en el tipo de Hb en la infancia. Aún hoy los efectos de la DH en los procesos de crecimiento, competencia inmune y la esfera cognitiva se estudian con gran empeño.

● Anemias megaloblásticas

Anemia por deficiencia de cobalamina o anemia perniciososa

Quizás el primer caso de anemia perniciososa (AP), una anemia megaloblástica debida a la atrofia de la mucosa del cuerpo del estómago por factores autoinmunitarios, lo describió Osier en Canadá, cuyo paciente padecía hipoestesia de los dedos, manos y antebrazos; sus glóbulos rojos eran muy grandes y su estómago se encontró atrófico durante la necropsia. El aspirado

de médula ósea reveló una presencia numerosa poco común de eritroblastos, cuya cromatina mostraba un aspecto granuloso fino.

Un avance significativo en el estudio de las anemias ocurrió en 1880 cuando Paul Ehrlich, aún estudiante de medicina, ideó los métodos de tinción de tejidos con las anilinas, recién descubiertas. Ehrlich tiñó frotis de sangre periférica (FSP) que primero secaba con calor; de esta manera, fue capaz de hacer la distinción morfológica entre los normoblastos en el FSP después de la anemia aguda por hemorragia y las enormes células que denominó “megaloblastos” en sus pacientes con AP. Fue hasta 1921 que Zadek observó los megaloblastos *in vivo*; dos años después, en 1923, Naegeli describió por primera vez los neutrófilos hipersegmentados en la AP. Casi un decenio después, en 1932, Temka y Braun describieron los metamielocitos gigantes de la médula ósea (MO) en la AP.

De manera sorprendente, los resultados en estos pacientes se acompañaban en ocasiones de lesiones en la médula espinal, las cuales describió con detalle Russell en 1900, quien denominó al cuadro “degeneración combinada subaguda de la médula espinal”. Veinte años después, en el Hospital Guy de Londres, Hurst confirmó la relación de la neuropatía con la AP y añadió con perspicacia la vinculación con aclorhidria en el jugo gástrico. La descripción de los datos adicionales fue una contribución de otros clínicos, como Cabot, quien en 1908 describió la parestesia de las extremidades en 1200 pacientes, de los cuales 10% tuvo ataxia. Hunter, por su parte, hizo notar la sensación característica de quemadura en la lengua.

Poco después George Minot se interesó en los aspectos dietéticos de sus pacientes con AP, y lo impresionó un dato constante: la exclusión de carne roja de la dieta, por lo que prescribió la ingestión de la misma y produjo mejoría en algunos de ellos. Minot era capaz de valorar la respuesta de la MO mediante recuento de reticulocitos que le enseñó James H. Wright. Minot inició un esquema dietético en individuos con AP que incluía carne roja en la forma de hígado de res crudo y notó un aumento en los reticulocitos entre el cuarto y quinto días, a lo que seguía el aumento de la hemoglobina y los glóbulos rojos. Todos sus 45 pacientes respondieron a este régimen.

Aislamiento y purificación de la cobalamina o vitamina B₁₂

Más de dos decenios transcurrieron después de los trabajos de Minot para poder aislar un compuesto rojo y cristalino que en 1948 se denominó “cobalamina” (Cbl), cuya estructura y metabolitos intermedios se caracterizaron por cristalografía, la cual reveló la existencia de un átomo de cobalto en el centro de su estructura, por lo que en lo sucesivo se llamó cianocobalamina. La Cbl está formada por cuatro anillos pirrólicos, similar al hem, sólo que en lugar de hierro contiene en el centro de la estructura, llamada núcleo corrínico, el átomo de cobalto. Estos esfuerzos los encabezó Dorothy Hodgkin, quien por ello recibiría el Premio Nobel de Química en 1964. Antes de estos sucesos se sabía que la Cbl se producía en matraces de fermentación de bacterias comunes, como

Streptomyces, de manera que se pudieron sintetizar grandes cantidades del compuesto que reemplazaron las dietas a base de hígado o sus concentrados. Cuando se pudo introducir un átomo de cobalto radioactivo (Co57) a la Cbl se dispuso de una buena prueba de absorción, de estudios séricos basados en la dilución del isótopo radioactivo y de estudios de anticuerpos contra el factor intrínseco.

Aclorhidria y jugo gástrico

En 1924, Hurst demostró la ausencia de ácido en el jugo gástrico de los pacientes con AP, que antecedía a ésta por años. Además, el volumen del jugo estaba disminuido de modo considerable y no aumentaba en respuesta a los estímulos secretores.

La aclorhidria es tan constante en la AP que su diagnóstico se descarta con la presencia de ácido en el jugo gástrico. La atrofia gástrica la informó Fenwick desde 1870 en Londres, en tanto que su descripción microscópica la hizo Faber en 1900. Wood, en Australia, en 1949, introdujo el gastroscopio flexible.

El cuadro microscópico típico se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocítico en la mucosa gástrica que se acompaña de la sustitución de las células normales de la misma por células secretoras de moco. Se pueden apreciar cambios similares en individuos sanos que también presentan aclorhidria, pero no tienen AP; el mecanismo se desconoce.

El primero en explorar la relación científica entre el jugo gástrico y el factor antianémico desconocido presente en las carnes rojas, así como la respuesta al tratamiento en la AP, fue William Castle. Después de complicados estudios, Castle determinó que había una reacción entre un factor intrínseco (FI) desconocido en el jugo gástrico y un factor extrínseco (FE) también desconocido. Hoy se sabe que el FE es la Cbl misma y que el FI es una glucoproteína con un peso molecular de 45 000 que en el varón sólo secretan las células parietales del estómago. Por último, en 1963, Ardeman desarrolló el estudio para investigar el FI y lo midió en unidades. Por lo general, el estómago secreta 70000 unidades de FI cada 24 h en el varón y 50000 en la mujer; en los pacientes con AP disminuye la concentración y cantidad de FI, y esta pérdida es la causa de la AP. El FI puede sustituirse con preparados animales del mismo; sin embargo, la anemia megaloblástica (AM) recurre con frecuencia, debido a la producción de anticuerpos anti-FI contra el factor heterólogo.

En 1962, Taylor describió la presencia de anticuerpos contra la célula parietal del estómago; los encontró en 75 a 90% de pacientes con AP y en un 33% de sus familiares, en tanto que los anticuerpos contra el FI los había descrito Schwartz en 1958, quien demostró su naturaleza neutralizante. Estos anticuerpos séricos son de clase IgG y quizá se originan en el tejido linfoide del estómago. Aunque los pacientes con hipogammaglobulinemia son incapaces de generar anticuerpos, un 33% de ellos desarrolla AP, la cual no se puede explicar por anticuerpos contra el FI y se debe a una respuesta específica de inmunidad celular.

Por último, en 1957, Doig hizo notar que, si a un paciente con AP se le administraba una dosis alta de esteroides, se

verificaba una reversión de los resultados patológicos; lo primero que revertía era la AM, pero poco después se precipitaba la neuropatía por la deficiencia de Cbl. La administración de esteroides se acompaña de una mejoría en la absorción de Cbl, de disminución del título de anticuerpos contra el FI y de la presencia renovada del FI en el jugo gástrico; la biopsia del estómago demuestra la presencia de las células principales y las parietales. Todo lo anterior se debe a la supresión de la respuesta inmune celular dirigida contra la célula parietal y el FI. Después de la suspensión de los esteroides se produce la recaída del cuadro de AP.

● Anemia por deficiencia de folatos

Lucy Wills y la anemia del embarazo en India

Entre 1924 y 1934 se produjo una serie de descubrimientos impresionantes relacionados con las anemias carenciales. Los tres más importantes fueron el hallazgo de una cura para la AP por Minot, la descripción del FI y del FE por Castle y el descubrimiento por Lucy Wills de una sustancia en la levadura capaz de corregir la anemia megaloblástica del embarazo, caracterizada después como folato.

Lucy Wills fue un gran personaje en la historia de las anemias megaloblásticas. Al principio deseaba especializarse en psiquiatría en Londres; no obstante, se fue a Bombay, India, a investigar las anemias macrocíticas del embarazo en las trabajadoras textiles. Esta anemia se prevenía, describió Wills en 1930, agregando levadura a la dieta deficiente y sin vitaminas del complejo B que estas mujeres consumían. En lo sucesivo, esta anemia se trataría con extractos de levadura hasta 1945, cuando Spies sintetizó por fin el ácido fólico.

Otra brillante doctora, Janet Vaughan, descubrió que los niños con enfermedad celiaca y los adultos con malabsorción que sufrían de “anemia megalocítica hiperocrómica” también se curaban con la ingesta de levadura (1932). Años después, en 1938, Wills encontró que los pacientes con anemia macrocítica que no respondían al extracto de hígado se curaban con la ingestión de extracto de levadura, lo que demostraba un origen similar al de las mujeres embarazadas de Bombay.

Síntesis del ácido fólico y de la cobalamina

El ácido fólico se aisló de la espinaca en 1941. En 1943, mientras trabajaba en los laboratorios Lederle, Stokstad lo aisló en forma cristalina y demostró que el compuesto consistía en un anillo de pteridina, ácido paraaminobenzoico y ácido glutámico. El término “folato” se usa para designar los compuestos que poseen la misma actividad de vitamina, e incluye a los folatos naturales y al ácido fólico sintético.

Después de lograrse la síntesis del ácido fólico en 1945 se probó su eficacia en todas las anemias megaloblásticas, sobre todo en las que habían mostrado resistencia al extracto de hígado, como la anemia del embarazo, la enfermedad celiaca y el esprue. También era capaz de curar de manera temporal la anemia perniciosa, que sin embargo presentaba recaída sin obtenerse mejoría en la neuropatía.

Cuando se aisló la vitamina B₁₂ o cobalamina, en 1948, se comprobó que era el factor extrínseco de Castle y que su deficiencia, o la del ácido fólico, causaba los mismos cambios patológicos en la médula ósea. Entonces, al disponer de los compuestos purificados de cobalamina y ácido fólico, se inició el estudio de las anemias megaloblásticas a nivel bioquímico.

Deficiencia de folatos

La relación de los folatos con trastornos de la síntesis de hemoglobina la demostró de manera convincente Víctor Herbert en el Hospital Monte Sinaí de Nueva York, en donde llevó a cabo su muy famoso experimento en el que se sometió a una dieta libre de folatos por cuatro meses; analizó los cambios morfológicos en su sangre y los cambios bioquímicos por medio de estudios para la cuantificación de folatos. Fue así como Herbert probó que se requerían alrededor de cuatro meses para que la deficiencia de folatos condujera a la anemia megaloblástica.

Por su parte, Jack Metz demostró que el uso profiláctico del ácido fólico reducía la frecuencia de nacimientos prematuros en poblaciones con desnutrición. Mientras tanto, Chanarin aportó valiosas contribuciones al conocimiento del metabolismo del folato al demostrar que una demanda aumentada subyace en la anemia megaloblástica del embarazo y en otros trastornos de la médula ósea. Con el tiempo, Chanarin escribiría tres monografías monumentales sobre el ácido fólico, la última de ellas en 1990.

Una reacción fundamental en la síntesis del DNA, la síntesis del timidilato, pudo valorarse en el laboratorio cuando Killmann, en 1964, introdujo la prueba de la supresión de la desoxiuridina en Dinamarca. Este estudio sirvió para comprobar en lo posterior que la exposición al óxido nítrico inactiva la vitamina B₁₂.

Todos estos estudios esclarecieron que las formas de poliglutamato del folato son las coenzimas intracelulares activas, necesarias también para retener los folatos dentro de la célula.

Corolario de la deficiencia de folatos

En su trabajo como ginecólogo en Liverpool en el decenio de 1960, el Dr. Brian Hibbard fue el primero en observar que la deficiencia de folato, además de causar la anemia megaloblástica, podía producir defectos del tubo neural en el feto. Su colega Smithells observó, más de 10 años después, que las mujeres con anemia megaloblástica del embarazo tenían productos con una mayor incidencia de defectos del tubo neural. Ambos, Hibbard y Smithells, corroboraron una alta incidencia de otras complicaciones del embarazo, entre ellas el nacimiento prematuro, placenta previa y hemorragia prenatal. Un consumo mínimo de folatos en la dieta, de 400 µg diarios durante la gestación, es suficiente para brindar protección en la mayoría de los embarazos.

La observación de que el ácido fólico estimula el crecimiento tumoral condujo a la estrategia de búsqueda de antagonistas

del folato, o antifólicos, como antineoplásicos. El primero fue la aminopterina, seguida rápidamente por el metotrexato. La demostración por Sydney Farber de la eficacia del metotrexato en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia abrió la puerta a una amplia gama de antineoplásicos, cuyo mecanismo de acción consiste en interferir con el metabolismo celular normal. La acción específica del metotrexato es la de inhibir la enzima reductasa de dihidrofolato, que se requiere para recuperar el folato oxidado por la reacción de timidilato del estado de dihidrofolato, inactivo desde el punto de vista metabólico, a la forma tetrahidrofólica, activa.

En la hiperhomocisteinemia hay un riesgo alto de enfermedad vascular, insuficiencia renal crónica, lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. Excepto en la insuficiencia renal, la hiperhomocisteinemia común a estas entidades patológicas se relaciona con la deficiencia de folatos, con respuesta favorable a la terapéutica de restitución con ácido fólico.

En fecha reciente, también se ha vinculado la hipometilación del DNA, secundaria a la deficiencia de folatos, al desarrollo del cáncer de colon.

A 70 años de la descripción de Lucy Wills del papel de la levadura en revertir la anemia megaloblástica del embarazo, la investigación del papel exacto del metabolismo anormal o la deficiencia de folatos en la patogenia de diversas enfermedades vasculares, neurológicas y oncológicas representa un reto importante.

● Anemias hemolíticas esferocíticas congénitas

Introducción

Una supervivencia disminuida del eritrocito en la circulación es el dato esencial de la existencia de una anemia hemolítica (AH). Es necesario entonces distinguir si se trata de un problema adquirido o heredado.

En el grupo hereditario, sin duda, la esferocitosis (EH) sobresale por su frecuencia, en tanto que la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) explica la mayoría de los casos adquiridos. Estas dos enfermedades comparten muchas características conocidas por los médicos desde hace casi un siglo, como son la ictericia y la esplenomegalia, la presencia de reticulocitos y esferocitos en el frotis de sangre periférica (FSP), una fragilidad osmótica aumentada y una gran mejoría después de la esplenectomía, síndrome que históricamente se conocía como “ictericia acolúrica o hemolítica”. La presentación de casos en niños sin antecedentes familiares o el inicio del cuadro en la vida adulta era causa de confusión con respecto al origen, de manera que por un buen tiempo se dudó de la existencia de las AH adquiridas. En 1945, Robin Coombs introdujo en la práctica clínica la prueba de la antiglobulina humana (AGH), que sirvió para lograr la aceptación de la existencia de las formas adquiridas de AH al proporcionar un método objetivo para distinguir las hereditarias.

Los primeros casos

Claudio Galeno, médico del emperador Marco Aurelio, describió el primer caso de hemólisis claramente identificable: el de un esclavo cazador de serpientes que fue mordido por una de éstas. El cuadro que describió corresponde de manera fiel a una hemólisis intravascular aguda.

Los primeros casos de AH descritos en lo posterior fueron los de hemoglobinuria paroxística al frío, observados por Johann Actuarius en Constantinopla, al final del siglo XIII, quien dio cuenta del paso de orina oscura después de la exposición a clima gélido. Inicialmente se atribuyó el signo a una enfermedad renal.

Hacia finales del siglo XIX, los médicos decimonónicos describieron ciertos individuos con ictericia crónica, sin pigmentos biliares en la orina ni enfermedades hepáticas, en los que con frecuencia se apreciaba esplenomegalia.

La primera descripción de gran importancia de la EH fue una contribución de Vanlair y Masius, en 1871, sobre una mujer con un cuadro repetitivo de ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho y esplenomegalia. La madre y la hija de la paciente también tenían ictericia y esplenomegalia. La descripción que se hizo de la sangre corresponde a la presencia de esferocitos, a los que llamaron “microcitos”, dado su diámetro de sólo 3 a 4 μm .

Otro avance importante se dio cuando, en 1888, Hunter distinguió las anemias por su mecanismo: hemorrágicas, producción disminuida o destrucción acelerada, con presencia en las AH de pequeños microcitos perfectamente esféricos y muy teñidos que apuntaban a una “anemia hemolítica”.

Por esos años, entre 1890 y 1893, Wilson describió una familia con AH hereditaria: seis miembros afectados en cuatro generaciones, con profunda palidez, ictericia y esplenomegalia. Cuando uno de estos pacientes murió, el doctor Wilson lo atribuyó a una anemia letal de origen esplénico. Más de tres decenios después, el último sobreviviente de esta familia era una mujer de 44 años, muy icterica y con gran esplenomegalia, cuyos eritrocitos resultaron ser muy frágiles en soluciones hipotónicas, lo que establecía el diagnóstico de ictericia acolúrica familiar.

Fragilidad osmótica, reticulocitos y esplenectomía

Un brillante médico e investigador francés, Chauffard, contribuyó con dos aportaciones en el estudio de las anemias ictericas hemolíticas: el descubrimiento de la fragilidad osmótica aumentada de los eritrocitos y la descripción de los reticulocitos. El primero de sus descubrimientos, la fragilidad osmótica, se hizo en 1907 y corresponde a la expresión *in vitro* de la presencia de los esferocitos, descritos cuatro decenios atrás por Vanlair y Masius.

Parece que fue Naegli el primero que usó el término esferocito, quien propuso también que esta célula resultaba patognomónica de la ictericia hemolítica congénita, resultado de una eritropoyesis alterada en la MO. Este concepto habría de limitar seriamente el estudio de las anemias hemolíticas por los siguientes 20 años, ya que ponía en duda la existencia de la forma adquirida de la ictericia hemolítica.

Poco después de describir el incremento de la fragilidad osmótica, y una vez que hubo teñido la sangre periférica de sus pacientes con la tinción de Pappenheim, Chauffard observó eritrocitos grandes que contenían una redécilla o granulación basófila, a la que nombró degeneración granulosa. Esto ya lo había notado Ehrlich, en 1881, en algunos pacientes anémicos. En 1903, Vaughan apuntaba que dichas células constituían el 1% de los eritrocitos normales. Entonces, Chauffard descubrió o redescubrió la reticulocitosis, aceptada después como una característica distintiva de las anemias hemolíticas.

Por su parte, Georges Harem, en Londres, fue el primero en describir la anemia hemolítica adquirida en una publicación de 1898, aunque consideró que se originaba en un trastorno hepático.

Casi en coincidencia con Chauffard, Widal informó en 1907 y 1909 de una serie de pacientes adultos con anemia grave que no tenían antecedente personal o familiar de ictericia y, aunque tenían reticulocitosis, las alteraciones en la prueba de fragilidad osmótica eran mucho menos notorias que en los casos congénitos. Fue así como en el primer decenio del siglo XIX se identificaron dos tipos de anemias hemolíticas: la forma familiar o congénita, de Chauffard y Minkowski, y la adquirida, de Hayem y Widal.

Al afectarse el bazo en la mayoría de los casos de anemia hemolítica, se postuló que su extirpación debería resultar beneficiosa en los casos graves. Así, en 1911, Micheli publicó el primer informe de una esplenectomía exitosa en un paciente con la forma hereditaria de las anemias hemolíticas, aunque hay evidencia de que Weiss ya había efectuado la misma operación 15 años antes. Hacia 1915, Elliot dio a conocer el informe de una serie de 48 pacientes esplenectomizados, de los cuales murieron dos, uno poco después de la intervención y el otro de sepsis fulminante a las seis semanas. Los restantes 46 enfermos se curaron. El análisis de sus resultados demostró que sólo los que padecían la variedad adquirida corrigieron su fragilidad osmótica, que continuó alta de manera anormal en los casos hereditarios. Hacia 1940, Damesheck y Schwartz publicaron su revisión monográfica, la más grande a la fecha, sobre la ictericia hemolítica adquirida. En ella propusieron que todos los casos resultaban de la presencia de “hemolisinas”.

A finales del decenio de 1930 se reconocía ya un cuadro de ictericia hemolítica o ictericia acolúrica en la que el bazo era palpable; la anemia moderada o grave se acompañaba de reticulocitosis, esferocitosis y fragilidad osmótica aumentada de los eritrocitos. La variedad congénita se veía en la infancia y era de instalación insidiosa, con una excelente respuesta a la esplenectomía. La variedad adquirida se observaba en adultos, de inicio más agudo, y en ella la esplenectomía no siempre culminaba en curación.

Dacie y Mollison demostraron que los eritrocitos normales transfundidos en la AH hereditaria sobrevivían de manera normal; quedó así claro que en los casos congénitos los glóbulos rojos eran intrínsecamente defectuosos (defecto intracelular). Los eritrocitos normales transfundidos en la forma adquirida tenían una supervivencia muy disminuida, lo cual indica un defecto extrínseco (extracelular) en la AHAI.

Nacimiento de la prueba de la antiglobulina humana o de Coombs

Al investigar los grupos sanguíneos del sistema Rh, Race demostró la existencia de dos tipos de anticuerpos; a los primeros los denominó normales o “completos”, pues aglutinaban directamente los eritrocitos suspendidos en solución salina, y a los segundos, “incompletos”, debido a que no aglutinaban los eritrocitos de manera directa. Sin embargo, si se incubaban las células con los anticuerpos incompletos, éstas no podían aglutinarse después por los anticuerpos completos, por lo que a los anticuerpos incompletos se les llamó también anticuerpos “bloqueadores”.

Junto con el Dr. Arthur Mourant, se unió al doctor Race el Dr. Robin A. Coombs, un joven veterinario que inició con el doctor Race los estudios sobre la naturaleza de los anticuerpos completos e incompletos. Lo primero que determinaron fue que los incompletos eran globulinas. Una noche de junio de 1945, mientras viajaba en tren de Londres a Cambridge, Coombs concibió el principio de la prueba que lleva su nombre. Imaginó el anticuerpo, una inmunoglobulina que cubría los eritrocitos; repentinamente imaginó un segundo anticuerpo, una antiglobulina que se unía al primero y causaba la hemaglutinación. La prueba de la antiglobulina humana o de Coombs había nacido.

Coombs ejecutó los experimentos necesarios y publicó los resultados ese mismo año de 1945. El principio de esta prueba ya lo había descrito casi cuatro decenios antes Moreschi, lo que reconoció Coombs en 1953. Un año después, en 1946, Coombs aplicó la prueba directa de la antiglobulina humana para detectar la sensibilización *in vivo* de los eritrocitos fetales en la enfermedad hemolítica del recién nacido. Ese mismo año de 1946, Boorman aplicó la prueba de Coombs en 17 pacientes con ictericia hemolítica familiar y en cinco con la forma adquirida. Sólo aquellos con la forma adquirida resultaron positivos, lo que demostró que era posible hacer la distinción entre las dos variedades con esta sencilla prueba de laboratorio. En su artículo, Boorman concluyó que “... la forma adquirida se debe a un proceso de inmunización, en tanto que la congénita no”. Para entonces ya se utilizaba la prueba de la antiglobulina humana o de Coombs “directa” para detectar anticuerpos sobre el eritrocito, y la “indirecta” para identificar los anticuerpos libres en el suero.

En 1950, el término “esferocitosis hereditaria” reemplazó al de “ictericia hemolítica familiar” y al de “ictericia acolúrica congénita”, en tanto que el término “enfermedad hemolítica autoinmune” se usó por vez primera en forma impresa por Young en 1951. En los siguientes 50 años, numerosos descubrimientos contribuyeron al conocimiento actual de las anemias hemolíticas, como la identificación de los síndromes criopáticos como fenómenos autoinmunitarios; el reconocimiento de otras causas de esferocitosis, como la enfermedad de Wilson, el síndrome de Zieve y la sepsis por clostridios; los conceptos de autoantígenos, autoanticuerpos, autoinmunidad, complemento, crioaglutininas, hemolisinas y AHAI por medicamentos, entre otros muchos.

● Anemias hemolíticas inmunes

Conocimiento de los mecanismos y fisiopatología en las anemias hemolíticas autoinmunes

Hacia 1888, William Hunter, en Londres, usó por primera vez el término “hemolítico” para describir la anemia que resultaba de la excesiva destrucción de eritrocitos. La Dra. Winifred Ashby, en 1919, demostró que los eritrocitos normales sobreviven por 100 días una vez transfundidos. Al contrario de lo que sucedía en las anemias hereditarias, los glóbulos rojos normales transfundidos en pacientes con anemia hemolítica adquirida autoinmune (AHAI) sobreviven por muy poco tiempo.

En Francia, entre 1908 y 1909, Widal, Le Gendre y Brulé informaron de una notoria hemaglutinación en casos de ictericia hemolítica adquirida. Al mismo tiempo, Chauffard y Vincent daban cuenta de la existencia de hemolisinas en pacientes con hemólisis grave. Lo anterior sugirió que en la forma adquirida de la ictericia hemolítica podía haber autoanticuerpos. Existía ya la descripción clásica de los mecanismos de hemólisis en la hemoglobinuria paroxística nocturna hecha en 1904 por Donath y Landsteiner.

El mismo Landsteiner describió en 1903 que la sangre podía autoaglutinar por “autocrioaglutininas, que complicaban algunos casos de la llamada neumonía atípica primaria”, con los casos de dos de sus pacientes que desarrollaban intensa hemólisis. Luego, en el decenio de 1930, se describió un síndrome con un gran título de crioaglutininas, hemólisis intravascular y hemoglobinuria. Esto condujo a clasificar las AHAI por la característica térmica de los anticuerpos: en AHAI por anticuerpos fríos y AHAI por anticuerpos calientes. A lo anterior se agregó la clasificación en AHAI “primaria”, cuando no se identifica una causa aparente, y “secundaria”, cuando se lograba identificar un problema subyacente, como los linfomas, las inmunodeficiencias o las enfermedades autoinmunitarias.

En el decenio 1960 se reconoció que algunos medicamentos, de manera notable el antihipertensor metildopa, podían desencadenar una AHAI de tipo caliente. En lo subsecuente, muchos otros medicamentos se han vinculado con AHAI por mecanismos que en general caen dentro de tres variantes: el medicamento o sus metabolitos alteran el sistema inmunitario; el fármaco puede afectar los antígenos eritrocíticos que provocan la producción de anticuerpos contra el glóbulo rojo; por último, los eritrocitos pueden ser dañados por anticuerpos dirigidos sólo contra los fármacos, comportándose en este caso el glóbulo rojo como un “espectador inocente”. Un cuarto mecanismo es la combinación de los dos últimos.

Los factores genéticos en ocasiones pueden desempeñar un papel en la AHAI, que se ha documentado en más de dos decenas de pares de hermanos o gemelos.

Hacia finales del decenio de 1940 empezaron a encontrarse en la literatura médica informes de pacientes con AHAI y trombocitopenia; primero por Fisher, en 1947, y por Evans, en 1949, lo que se conoce como “síndrome de Fisher-Evans”,

que consiste en una AHAI más una púrpura trombocitopénica inmune. También se describió una “inmunopancitopenia”, por Baumgartner, en 1956.

Los principales hallazgos en la sangre de pacientes con AHAI son dos: la autoaglutinación y la eritrofagocitosis, en la que en el FSP se ven monocitos con eritrocitos en su interior, descrita primero por Hargraves en 1941. Además, es posible observar esferocitos en la AHAI, descritos por Christopher y Bentley en 1908 y redescubiertos por Dameshek en 1938. El descubrimiento de la prueba de la antiglobulina humana por Robin Coombs ya se ha descrito en este capítulo.

En cuanto a los datos serológicos y su significado en las AHAI, Dameshek en 1938 y 1940 describió de manera clara la presencia de “hemolisinas” en el suero de pacientes con AHAI adquirida aguda. Sin embargo, no existían todavía las técnicas necesarias para demostrar su presencia. Éstas llegarían en 1945-1946 gracias a Coombs y al importante informe de Boorman, que describió que cinco pacientes con AHAI adquirida tenían una prueba de Coombs positiva, en tanto que 28 con AHAI congénita dieron negativo con la misma prueba.

Otro importante dato fue el de Sturgeon, quien en 1947 informó la existencia de anticuerpo libre en suero, además del pegado a los eritrocitos que podía ser eluido al calentar los eritrocitos a 56°C. En 1950, van Loghem comunicó el fenómeno de prozona, es decir que en presencia de un exceso de anticuerpo la reacción de la antiglobulina humana podía inhibirse.

Los estudios posteriores se enfocaron a definir la naturaleza y la especificidad de las inmunoproteínas que se encuentran cubriendo los glóbulos rojos en la AHAI. Se determinó que había otras moléculas además de las gammaglobulinas, las cuales después, en 1957, fueron identificadas por Dacie como fracciones del complemento en cantidades no hemolíticas. En 1983, Lachmann demostró, en pacientes con enfermedad crónica por crioaglutininas (CHAD), que las fracciones del complemento eran C3d y C3g.

Con respecto a la especificidad de los autoanticuerpos, que en el decenio de 1950 se aceptaban como inespecíficos, Race y Sanger demostraron en 1954 que muchos se dirigen contra los antígenos del sistema Rh, aunque otros de numerosos grupos sanguíneos se han identificado después. En cuanto a los autoanticuerpos fríos, los dirigidos contra el sistema I/i son los más importantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bessis M, Delpech G.** Discovery of the red blood cell with notes on priorities and credits of discoveries, past, present and future. *Blood Cells*, 1981;7:447-480.
- Beutler E.** The red cell: a tiny dynamo. En: Wintrobe MW (ed.). *Blood. Pure and eloquent*. 1a ed. New York: McGraw-Hill, 1980;141-168.
- Castle WB.** The conquest of pernicious anemia. En: Wintrobe MW (ed.). *Blood. Pure and eloquent*. 1a. ed. New York: McGraw-Hill, 1980;283-317.
- Chanarin L.** A history of pernicious anemia. *Br J Haematol*, 2000;111:407-415.

Dacie JV. The life span of the red blood cell and circumstances of its premature death. En: Wintrobe MW (ed.). Blood. Pure and eloquent. 1a. ed. New York: McGraw-Hill, 1980;211-255.

Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. Br J Haematol, 2001;113:579-589.

London LM. Iron and heme: crucial carriers and catalysts. En: Wintrobe MW (ed.) Blood. Pure and eloquent. 1a. ed. New York: McGraw-Hill, 1980;171-208.

Poskitt EM. Early history of iron deficiency. Br J Haematol, 2003; 122:554-562.

Wintrobe MM. Milestones on the path of progress. En: Wintrobe MW (ed.) Blood. Pure and eloquent. 1a. ed. New York: McGraw-Hill, 1980;1-31.

Wintrobe MM. Hematology, the blossoming of a science. En: Wintrobe MM (ed.). Philadelphia: Lea and Febiger, 1985:1:47.

Anemia: consideraciones generales y clasificación

3

Dr. David Gómez Almaguer

● Definición

Es la disminución de la concentración de hemoglobina, el hematócrito, y/o el número de glóbulos rojos, por debajo de los valores considerados normales para la edad, el género y la altura a la que se habita. Se puede definir desde el punto de vista funcional como la presencia de una masa de eritrocitos insuficiente para liberar la cantidad necesaria de oxígeno en los tejidos periféricos. La falta de eritrocitos se traduce en falta de hemoglobina, por lo que la anemia se define con más frecuencia como la disminución en la concentración de la hemoglobina (Hb) estimada en gramos por decilitro de sangre (g/dl).

● Fisiopatología y cuadro clínico

El cuadro clínico de la anemia es un reflejo del grado de hipoxia hística, la causa y la patogenia de la misma. La capacidad reducida del transporte de oxígeno moviliza los mecanismos fisiológicos compensadores diseñados para prevenir o aminsonar los efectos de la anoxia hística. Aunque los glóbulos rojos también transportan el dióxido de carbono (CO_2) y distribuyen óxido nítrico en el organismo, estos dos últimos factores no parecen estar afectados en el paciente anémico, en el que permanecen normales. La hipoxia hística ocurre cuando la presión de oxígeno en los capilares es demasiado baja para proporcionar suficiente oxígeno para las necesidades metabólicas de las células. En un individuo sano, la masa de eritrocitos debe proporcionar a los tejidos $250 \text{ ml/O}_2/\text{min}$. Debido a que se pueden transportar 200 ml de O_2 por cada litro de sangre, y a que el gasto cardiaco en un adulto de 70 kg es de 5000 ml/min , 1000 ml/min están disponibles para los tejidos, es decir, hay una reserva fisiológica adicional a las necesidades basales de 750 ml/min .

Hay diversos mecanismos compensadores que se ponen en marcha en el paciente anémico, entre ellos una disminución del consumo de oxígeno por cambios metabólicos (efecto Pasteur), lo que puede no suceder en pacientes con cáncer (efecto Warburg); la reducción de la afinidad que tiene la hemoglobina por el oxígeno, manifestado por la desviación a la derecha de la curva de disociación del oxígeno de la he-

moglobina; el incremento en el riego tisular por cambios en la actividad vasomotora y la angiogénesis; un aumento en el gasto cardiaco, el cual en una persona previamente sana no se incrementa hasta que la hemoglobina cae por debajo de los 7 g/dl ; aumento en la función pulmonar; producción aumentada de eritrocitos, al doble o triple en los cuadros de hemorragia aguda, y de cuatro a seis veces y en ocasiones hasta en 10 veces, en los casos crónicos; este último efecto es mediado por el aumento en la eritropoyetina, hormona cuya síntesis es inversamente proporcional a la concentración de hemoglobina.

La anemia se presenta por diversas causas o mecanismos, en la que el común denominador es la falta de eritrocitos circulantes, lo que se debe a uno de tres factores:

- Deficiente producción.
- Destrucción (hemólisis) o pérdida de sangre.
- Combinación de los factores anteriores.

La falta de eritrocitos circulantes impide la entrega suficiente de oxígeno a los tejidos, lo que ocasiona debilidad, cefalea, mareos, astenia, palpitaciones, taquicardia y palidez; en casos graves, el paciente presenta lipotimia, estado de choque, hipotensión, angina de pecho e insuficiencia cardiaca. A los síntomas generales pueden agregarse otros relacionados con la causa de la anemia, por ejemplo, ictericia en la hemólisis; esplenomegalia en la leucemia; pica, coiloniquia, caída de cabello en la deficiencia de hierro; fiebre y púrpura en leucemias agudas y anemia aplásica, entre otros.

Cuando la anemia es de instalación lenta o crónica, los síntomas son más sutiles y de aparición gradual, ya que el organismo pone en funcionamiento una serie de mecanismos compensadores que permiten la adaptación. Por otra parte, cuando la anemia es aguda, un descenso moderado en la hemoglobina produce síntomas con rapidez, como hemólisis o hemorragia aguda.

● Clasificación

La anemia se puede clasificar desde el punto de vista del tamaño y la cantidad de hemoglobina que contiene cada eritrocito,

caso en el que se trata de una clasificación morfológica; también es posible clasificarla desde el punto de vista de la causa que la produce, en cuyo caso se habla de una clasificación causal.

Clasificación morfológica

Se basa en la medición de los índices eritrocitarios: volumen globular medio (VGM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración media de hemoglobina globular (CMHG). Según estos valores, las anemias pueden ser:

Normocítica normocrómica (VGM y HCM normales)

En este grupo se encuentra la anemia por hemorragia aguda, las anemias hemolíticas y la anemia por falla de la médula ósea.

Microcítica hipocrómica (VGM, HCM y CMHG bajos)

La anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica), la talasemia y el saturnismo o intoxicación por plomo se incluyen en este grupo.

Macroscítica normocrómica (VGM alto y HCM o CMHG normal)

El mejor ejemplo de este grupo corresponde a la anemia megaloblástica. En ocasiones, la mielodisplasia, la hemólisis crónica y la anemia aplásica presentan este tipo de índices eritrocitarios.

Clasificación causal

1. Anemia secundaria a falta de producción por falla de la médula ósea.
 - Anemia aplásica.
 - Aplasia pura de serie roja.
 - Mielodisplasia.
2. Anemia secundaria a un defecto en la síntesis del DNA.
3. Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico).
4. Anemia secundaria a defecto en la síntesis de globina.
 - Talasemia
5. Anemia secundaria a defecto en la síntesis del hem.
 - Deficiencia de hierro
6. Anemia secundaria a destrucción aumentada de eritrocitos.
 - Esfereocitosis hereditaria
 - Drepanocitosis
 - Deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - Anemia hemolítica microangiopática
 - Anemia hemolítica autoinmune o isoimmunitaria
7. Anemia por causas diversas.
 - Anemia de enfermedades crónicas (“inhibición tóxica”)
 - Anemia de la insuficiencia renal
 - Hipoendocrinopatías
 - Mieloptisis
 - Mielofibrosis
 - Anemia del embarazo

● Estudios especiales en pacientes con anemia

Como resulta obvio, el estudio inicial del enfermo incluye una biometría hemática, también conocida como citometría o citología hemática. La biometría indica la cantidad de hemoglobina, eritrocitos y hematócrito, así como los índices de eritrocitos, la cifra de leucocitos y el recuento de plaquetas.

El estudio de la morfología de la sangre periférica (frotis o extensión de sangre periférica) permite conocer el recuento diferencial de leucocitos y observar la forma de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

En algunos casos, la biometría es suficiente para llegar al diagnóstico o bien acercarse al mismo con gran certeza. Por ejemplo, la presencia de anemia microcítica e hipocrómica, leucocitos normales y plaquetas poco altas en un paciente con hemorragia crónica por hemorroides confirma prácticamente que se trata de una anemia por deficiencia de hierro. Por otra parte, en un paciente grave con fiebre, ictericia y alteraciones neurológicas, la presencia de anemia, eritrocitos destruidos (esquistocitos, cascocitos) y trombocitopenia importante sugiere mucho el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica. Como es posible apreciar, la biometría hemática es el estudio más importante para iniciar la búsqueda de la causa de una anemia.

Los reticulocitos son glóbulos rojos jóvenes que se caracterizan por una red o malla formada por filamentos de RNA, restos de las fases nucleadas, lo que indica su producción reciente por la médula ósea. No se observan en un estudio sistemático como la biometría, ya que se necesita una tinción especial con azul de cresilo brillante para que sean evidentes. La cifra normal se expresa como porcentaje y se halla entre 0.5 y 1.5%. El incremento de reticulocitos indica un aumento de la producción de eritrocitos por la médula ósea. El aumento más importante se produce en el caso de las anemias hemolíticas, ya que la destrucción de los eritrocitos y la hipoxia hipóxica por la anemia estimulan una serie de factores, como eritropoyetina, interleucinas, etc., que obligan a la médula ósea normal a aumentar su producción de manera notable. Con esto, debe quedar claro que, al medir el porcentaje de reticulocitos, es posible apreciar de manera aproximada cuánto es la producción diaria de eritrocitos, e indica o complementa la idea del origen de la anemia. En el caso de daño a la médula ósea, por ejemplo, en la anemia aplásica, la cifra de reticulocitos se encuentra disminuida; por el contrario, en un paciente con deficiencia de hierro y reticulocitos bajos al inicio o al momento del diagnóstico, la aplicación de hierro oral o parenteral debe relacionarse con aumento en la cifra de reticulocitos (una semana después, aproximadamente), lo que confirma que el diagnóstico fue correcto.

Estudio de la médula ósea

La médula ósea siempre se estudia cuando la historia clínica y otros estudios, como biometría, reticulocitos, parámetros químicos, etc., no aclaran la causa de la anemia. Otra indicación es la presencia de bicitopenia o pancitopenia, ya que

estas alteraciones con frecuencia obedecen a un defecto de la médula ósea.

El estudio no es sistemático, por lo que primero debe llevarse a cabo la historia clínica, la exploración física cuidadosa, el análisis de la biometría, la determinación de reticulocitos y el examen de la sangre periférica. Si estos y otros estudios no aclaran el diagnóstico hay que considerar una biopsia por aspirado de la médula ósea. Por lo general, conviene contar con la opinión previa de un hematólogo antes de decidir el estudio. El estudio de la médula ósea es complicado y fino, por lo que en general lo debe realizar un médico con gran experiencia y preparación, usualmente un hematólogo. Se debe recordar que se hacen dos estudios para valorar la médula ósea: uno es el aspirado y el otro la biopsia. En el primero, se observa la citología fina celular y en el segundo la celularidad y estructura panorámica. El estudio por aspirado suele resolver la mayoría de los casos, en tanto que la biopsia es muy útil en la confirmación de enfermedades, como la anemia aplásica y la infiltración medular en los linfomas. En algunos centros, siempre se practican ambos estudios de modo sistemático, si bien esta práctica es evidentemente molesta para el paciente y aumenta los costos.

Otros estudios

Existen otros estudios útiles; por ejemplo, la determinación de bilirrubinas permite corroborar la sospecha de hemólisis, ya que en general se incrementa la bilirrubina indirecta. El aumento de la deshidrogenasa láctica sugiere anemia megaloblástica, hemólisis o una neoplasia hematológica grave, como una leucemia aguda.

La cuantificación de los componentes químicos sanguíneos permite detectar aumento de creatinina o la urea, y/o de las globulinas, que se incrementan con frecuencia en el caso del mieloma múltiple.

● Conclusión

Como se ha descrito, cada caso se debe estudiar tomando en cuenta el principio básico de conocer de modo adecuado a

cada paciente desde el punto de vista clínico. Se debe pedir de manera razonada y ordenada cada estudio, desde los ordinarios hasta los especiales. Recuérdese que en muchas ocasiones la anemia sólo es una manifestación de alguna otra enfermedad, como insuficiencia renal, un tumor, una infección crónica, hipotiroidismo, etc., por citar algunos ejemplos.

Los estudios especiales sólo deben solicitarse cuando se cuente con cierta seguridad y orientación. Para citar un ejemplo, sería incorrecto pedir la cuantificación de hierro o ferritina sérica en un enfermo con anemia macrocítica, o bien pedir que se cuantifique la vitamina B₁₂ o los folatos en un paciente con anemia microcítica e hipocrómica que presente hemorragia oculta en heces ya demostrada.

BIBLIOGRAFÍA

- Aboud CN, Lichtman MA.** Structure of the marrow and the hematopoietic microenvironment. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2001;29.
- Clarck SC, Sieff CA.** The anatomy and physiology of hemopoiesis. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;171.
- Erslev AJ.** Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2001;369.
- Glader B.** Anemia: general considerations. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;947.
- Lindenbaum J.** Estudio de las anemias. En: Bennett JC, Plum F (eds.). *Cecil Tratado de medicina interna*. 1ª Edición México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;943.
- López KX.** Hematopoyesis. En: Ruiz AGJ (ed.). *Temas de medicina interna: leucemias agudas*. 1º Edición México: McGraw-Hill Interamericana, 1993;1.
- Roberts I, Vassiliou G.** Anaemia. En: Smith OO, Hann IM (eds.). *Essential paediatric haematology*. London: Martin Dunitz, 2002;65.

Interpretación de la biometría hemática

4

Dr. Carlos Almaguer Gaona

● Introducción

La biometría hemática es uno de los estudios que con más frecuencia se solicitan al laboratorio, tanto en los pacientes ambulatorios como en los hospitalizados; asimismo, es el primer examen al que se enfrenta el clínico en la valoración diagnóstica de un paciente. Aunque se considera como un solo examen de laboratorio, en realidad valora tres estirpes celulares, cada una con funciones diferentes entre sí pero que comparten un origen común en la médula ósea: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. En la actualidad, la biometría hemática consiste en la cuantificación de 15 parámetros. La interpretación clínica de los más importantes se analiza en las figuras 4-2 a 4-9.

La biometría hemática es útil para el diagnóstico y vigilancia de diversos trastornos, pero se utiliza con mayor frecuencia para el seguimiento de pacientes con quimioterapia o radioterapia, y para establecer los diagnósticos de síndrome anémico, síndrome febril o síndrome purpúrico. En el cuadro 4-1 se muestran los signos y síntomas relacionados con cada uno de estos síndromes; pocos de esos se consideran tan específicos como para hacer un diagnóstico definitivo, por lo que se requiere el apoyo de la biometría hemática y otros estudios de laboratorio y de la médula ósea.

● Serie eritrocítica

Consiste en la cuantificación de los índices eritrocíticos primarios y secundarios. Los primarios se establecen de manera directa en el laboratorio a partir de la muestra de sangre total del paciente en estudio y constan de la cuantificación de hemoglobina, del hematócrito y del número de eritrocitos/ μl . Se utilizan para diagnosticar normalidad, anemia o policitemia.

Los índices eritrocíticos secundarios son el volumen globular medio (VGM), la hemoglobina globular media (HGM) y la concentración media de hemoglobina globular (CMHG). Se calculan a partir de los índices primarios (cuadro 4-2). Asimismo, indican el tamaño y el contenido de hemoglobina en la población de eritrocitos que se estudia.

● Cuadro 4-1

Utilidad de la biometría hemática

Seguimiento de pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia
Diagnóstico de:
Síndrome febril: hipertermia, escalofríos, sudación, mialgias, artralgias, etc.
Síndrome anémico: palidez, disnea, lipotimia, palpitaciones, astenia, adinamia
Síndrome purpúrico: petequias, equimosis, hematuria, epistaxis, gingivorragia, metrorragia, etc.

Reticulocitos

Los reticulocitos valoran la producción de eritrocitos en la médula ósea. Cuando los eritroblastos pierden el núcleo, se transforman en reticulocitos y se liberan a la sangre periférica, donde permanecen 48 h como tales antes de convertirse en eritrocitos maduros. Se acepta como cifra normal una entre 0.5 y 1.5%. Son determinantes en la clasificación fisiopatológica de las anemias, las cuales se dividen, según los mecanismos de producción, en arregenerativas, regenerativas y por secuestro.

En la actualidad se utiliza la citometría de flujo para hacer el recuento absoluto de reticulocitos. Para la correcta interpretación

● Cuadro 4-2

Cálculo de los índices eritrocíticos

Concentración media de hemoglobina globular [CMHG]	Hemoglobina \times 100 Hematócrito	30-37
Volumen globular medio [VGM]	Hematócrito \times 100 Núm. de eritrocitos	80-95 fl
Hemoglobina globular media [HGM]	Hemoglobina \times 100 Núm. de eritrocitos	27-34 pg

de los resultados obtenidos a partir de la cuantificación de los reticulocitos, deben considerarse los valores de la hemoglobina, el hematócrito o el número de eritrocitos. En la figura 4-1 se muestra la combinación de resultados más comunes. Así, por ejemplo, podría haber cifras altas de reticulocitos y una cifra normal de hemoglobina, lo que puede suceder en una anemia hemolítica compensada. A la inversa, cuando hay anemia con reticulocitos “normales” es indicio de que la médula ósea no es capaz de mantener los valores de hemoglobina normales. En el último caso de recuperación por tratamiento o anemia hemolítica compensada, el incremento de reticulocitos aún no se refleja en la normalización de la hemoglobina.

● Leucocitos

En lo que concierne a estas células, se efectúan tres estudios principales:

- Recuento total.
- Recuento diferencial de leucocitos.
- Recuento diferencial de Schilling.

El recuento total de leucocitos en la actualidad se hace mediante aparatos automatizados con gran precisión y exactitud. Se acepta como normal un valor entre 4000 y 11000 leucocitos/ μ l.

El recuento diferencial de leucocitos se expresa como los valores porcentuales (relativos) que se obtienen contando 100 leucocitos al microscopio en un frotis teñido con colorante de Wright. En el cuadro 4-3 se indican los valores normales de los leucocitos, así como los valores absolutos más útiles en la clínica que son los de los linfocitos y los neutrófilos.

El recuento diferencial de Schilling se hace en el caso de los neutrófilos y ofrece el porcentaje de éstos junto a la cifra total de 100 leucocitos. Lo normal es que predominen los neutrófilos de mayor grado de maduración, como los neutrófilos segmentados y bandas.

Ejemplo:

Leucocitos totales = 2000/ mm^3 (leucopenia)				
Diferencial = 80% de linfocitos (linfocitosis relativa) 20% de neutrófilos (neutropenia relativa)				
Linfocitos	<table border="1"> <tr> <td>10080</td> <td rowspan="2">Normal</td> </tr> <tr> <td>2000.....X = 1600 linfocitos/mm^3</td> </tr> </table>	10080	Normal	2000.....X = 1600 linfocitos/ mm^3
10080	Normal			
2000.....X = 1600 linfocitos/ mm^3				
Neutrófilos	<table border="1"> <tr> <td>10020</td> <td rowspan="2">Neutropenia absoluta</td> </tr> <tr> <td>2000.....X = 400 neutrófilos/μl</td> </tr> </table>	10020	Neutropenia absoluta	2000.....X = 400 neutrófilos/ μ l
10020	Neutropenia absoluta			
2000.....X = 400 neutrófilos/ μ l				

● **Figura 4-1**
Valores absolutos de los leucocitos.

● Cuadro 4-3

Valores normales de los leucocitos en sangre periférica

Valores porcentuales	
Linfocitos	= 20-50
Monocitos	= 0-10
Basófilos	= 0-2
Eosinófilos	= 0-5
Neutrófilos	= 35-70
Segmentados	= 90-100
En banda	= 0-10
Metamielocitos	= 0
Mielocitos	= 0
Promielocitos	= 0
Mieloblastos	= 0
Valores absolutos	
Linfocitos	= 1000-5000/ mm^3
Neutrófilos	= 1500-8000/ mm^3

Diferencia entre los valores porcentuales (relativos) y absolutos de los leucocitos

El recuento de leucocitos porcentual considera 100 células y las cifras absolutas la totalidad de los leucocitos. Cuanto más grande la muestra, tanto mayor la precisión de los resultados. Por esta razón, para evitar que los resultados expresados en valores porcentuales o relativos induzcan conclusiones erróneas, se deben calcular los valores absolutos mediante el recuento total. El ejemplo del cuadro 4-4 ilustra lo anterior. En la parte superior del cuadro, el recuento diferencial indica que el paciente cursa con una leucopenia acompañada de linfocitosis y neutropenia relativas; no obstante, una vez calculados los valores absolutos se reconoce que sólo hay una neutropenia absoluta.

● Plaquetas

Los valores normales de las plaquetas varían en recién nacidos y adultos de 150000 a 450000 plaquetas/ μ l. Por abajo de

● Cuadro 4-4

Interpretación del recuento de reticulocitos

Hemoglobina	N-	N	↓	↓
Hematócrito				
Núm. de eritrocitos				
Reticulocitos	N	↑	N	↑
Conclusión	Normal	Anemia hemolítica compensada	No hay respuesta de la médula ósea	Recuperación por tratamiento

N = normal.

150 000 plaquetas/ μ l, por definición se trata de una trombocitopenia, y por arriba de 450 000 plaquetas/ μ l, de una trombocitosis.

● **Interpretación de la biometría hemática**

Los siguientes son algunos ejemplos de biometrías que incluyen los datos más comunes encontrados en las enfermedades hematológicas. Los resultados que se citan son los más frecuentes, pero no son todos los que es posible hallar en los pacientes. En cada uno de los apartados se incluyen las enfermedades y se menciona la parte de la biometría hemática que se altera más. También se incluyen otros estudios independientes de la biometría hemática relevantes para el diagnóstico específico.

Enfermedades que afectan preferentemente a la serie eritrocítica

La anemia es un síndrome, lo que significa que tiene varias causas. De hecho, hay aproximadamente 500 factores causales y en cada paciente la causa debe determinarse con exactitud, si se quiere proporcionar un tratamiento apropiado. Así, por ejemplo, la administración de ácido fólico no cura la deficiencia de hierro y, a su vez, éste no cura la anemia megaloblástica por deficiencia de folatos.

Anemia por deficiencia de hierro (fig. 4-2)

En los índices eritrocíticos primarios, se observa la intensidad de la anemia (que puede ser leve, moderada o grave). Además, ésta se acompaña de una población de eritrocitos pequeños (microcitosis) por el VGM e hipocrómicos por la HGM y la CMHG disminuidas. En los reticulocitos, no hay una respuesta importante como debería esperarse, dada la

Glóbulos rojos	↓↓↓↓	Otros estudios Bilirrubina indirecta: ligeramente ↑ Hierro sérico: ↓ Saturación de transferrina: ↓ Ferritina sérica: ↓
Hemoglobina		
Hematócrito		
VGM	↓	↑
HGM		
CMHG	N	
Reticulocitos	N o ligeramente ↑	Diagnóstico Anemia por deficiencia de hierro
Leucocitos	N	
Frotis	Hipocromía, microcitosis, anisocitosis, poiquilocitosis	
Plaquetas	N	

N: normal.

● **Figura 4-2**

Biometría hemática en la anemia por deficiencia de hierro.

magnitud de la anemia. Los estudios accesorios complementan el diagnóstico específico.

Anemia megaloblástica (fig. 4-3)

Corresponde a una anemia crónica común (después de la anemia por deficiencia de hierro). De manera característica, se relaciona con pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia). En el paciente con pancitopenia, se deben tener en cuenta para el diagnóstico diferencial a la anemia megaloblástica, la anemia aplásica y la leucemia aguda. El VGM > 100 fl indica que hay una población de eritrocitos con tamaño superior al normal (macrocitosis). Además, están presentes macropolicitos (neutrófilos segmentados gigantes con más de cinco lobulaciones).

El gran incremento de la deshidrogenasa láctica sérica se debe a la destrucción de eritroblastos con maduración defectuosa en la médula ósea.

El aspirado de médula ósea muestra la hiper celularidad y la eritropoyesis megaloblástica.

Anemia aplásica (fig. 4-4)

Es causa de pancitopenia con índices eritrocíticos secundarios normales, lo que indica que los eritrocitos son normocíticos y normocrómicos. La respuesta de la médula ósea es insuficiente y se observa en la escasa presencia de reticulocitos.

El aspirado y especialmente la biopsia de médula ósea ponen de manifiesto la falta de celularidad normal correspondiente a las tres series celulares, ahora sustituidas por grasa amarilla.

Esferocitosis hereditaria (fig. 4-5)

Es la anemia hemolítica hereditaria más común en México. La anemia puede ser leve, moderada o grave, según el grado en que esté afectado el paciente. El VGM indica que se trata de

Glóbulos rojos	↓↓↓↓	Otros estudios Bilirrubina indirecta: ligeramente ↑ LDH: ↑↑↑ Aspirado de médula ósea: hipercelular
Hemoglobina		
Hematócrito		
VGM	↓	↑
HGM		
CMHG	N	
Reticulocitos	N o ligeramente	Diagnóstico Anemia megaloblástica
Leucocitos	↓ o normales	
Diferencial	L = ↑ Eritrocitos nucleados N = ↓ Macrocitos, macropolicitos	
Frotis		
Plaquetas	↓ o normales	

● **Figura 4-3**

Biometría hemática en la anemia megaloblástica.

Glóbulos rojos	↓ ↓ ↓ ↓	<i>Otros estudios</i> Biopsia y aspirado de médula ósea: hipocelular
Hemoglobina		
Hematócrito		
VGM		
HGM	↓	<i>Diagnóstico</i> Anemia aplásica
CMHG		
Reticulocitos		
Leucocitos	↓ ↓ ↓ ↓	
Diferencial	L = ↑	
Frotis	N = ↓	
Plaquetas	↓ ↓ ↓ ↓	

N: normal.

● **Figura 4-4**

Biometría hemática en la anemia aplásica.

un eritrocito pequeño, pero con el contenido de hemoglobina normal (HGM y CMHG), lo que se corrobora en el frotis de sangre periférica con los microsferocitos. Es común encontrar una respuesta intensa de la médula ósea, que intenta compensar la destrucción de los eritrocitos. La prueba de Coombs directa debe ser negativa, pues se trata de un defecto intrínseco en la membrana del glóbulo rojo.

Anemia hemolítica por autoanticuerpos (fig. 4-6)

Es la causa más común de anemia hemolítica adquirida. Se sospecha su presencia cuando hay anemia normocítica normocrómica acompañada de hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, además de reticulocitosis importante. Los reticulocitos por lo general son más grandes que los glóbulos rojos maduros, por lo que puede incrementarse el VGM cuando son muchos. El diagnóstico se confirma con la prueba

Glóbulos rojos	↓ ↓ ↓ ↓	Bilirrubina indirecta: ligeramente ↑ Prueba de Coombs directa: negativa
Hemoglobina		
Hematócrito		
VGM		
HGM	N	<i>Diagnóstico</i> Esferocitosis hereditaria
CMHG		
Reticulocitos		
Leucocitos	N o ligeramente ↑	
Frotis	Microsferocitos	
Plaquetas	N o ↑	

● **Figura 4-5**

Biometría hemática en la esferocitosis hereditaria.

Glóbulos rojos	↓ ↓ ↓ ↓	<i>Otros estudios</i> Bilirrubina indirecta: ↑ Prueba de Coombs directa: positiva
Hemoglobina		
Hematócrito		
VGM		
HGM	N o ↑	<i>Diagnóstico</i> Anemia hemolítica por anticuerpos
CMHG		
Reticulocitos		
Leucocitos	N o ligeramente ↑	
Frotis	Eritroblastos	
Plaquetas	N o ↑	

● **Figura 4-6**

Biometría hemática en la anemia hemolítica autoinmune.

de Coombs directa positiva, lo que indica la presencia de anticuerpos incompletos (IgG) adheridos a la membrana de los eritrocitos circulantes. La presencia de eritroblastos en la sangre periférica es una respuesta de la médula ósea al estímulo que significa la anemia.

Enfermedades que afectan preferentemente a los leucocitos

Leucemia aguda (fig. 4-7)

Se le debe considerar en el diagnóstico diferencial del paciente con pancitopenia. La anemia es normocítica normocrómica. El diagnóstico y la clasificación específica del tipo de leucemia aguda se basan en la presencia de leucocitos normales, bajos o altos, pero en la mayoría de los casos acompañados de blastos (mieloblastos, monoblastos o linfoblastos), puestos de manifiesto en el frotis de sangre periférica o en el aspirado de la médula ósea. Como los blastos desplazan

Glóbulos rojos	↓ ↓ ↓ ↓	<i>Otros estudios</i> Aspirado de médula ósea: hiperclular
Hemoglobina		
Hematócrito		
VGM		
HGM	N	<i>Diagnóstico</i> Leucemia aguda
CMHG		
Reticulocitos		
Leucocitos	↑ N o ↓	
Diferencial	Blastos: presentes	
Frotis	Neutropenia absoluta	
Plaquetas	↓ ↓ ↓ ↓	

● **Figura 4-7**

Biometría hemática en la leucemia aguda.

a los elementos normales de la médula ósea se presenta la neutropenia absoluta.

Leucemia granulocítica crónica (fig. 4-8)

Lo que llama la atención en los resultados de la biometría hemática es la leucocitosis tan considerable (incluso hasta 400 000 leucocitos/ μ l). En la diferencial predominan los elementos maduros, como neutrófilos en banda y segmentados y en menor grado metamielocitos, mielocitos, promielocitos, y, según la fase en que se encuentre la enfermedad, incluso mieloblastos. Los valores de las plaquetas pueden ser normales o altos. El aspirado de la médula ósea hace evidente la hiper celularidad que se manifiesta en la misma.

Enfermedades que afectan preferentemente a las plaquetas

Púrpura trombocitopénica por autoanticuerpos (fig. 4-9)

La alteración más importante se encuentra en las plaquetas, que se hallan en valores < 100 000 plaquetas/ μ l. Desde el punto de vista clínico, el paciente puede manifestar síndrome

Glóbulos rojos Hemoglobina Hematócrito	N o ligeramente ↓	<i>Otros estudios</i> Aspirado de médula ósea: hiperplasia granulocítica
VGM	N	
HGM		
CMHG		
Reticulocitos	N	<i>Diagnóstico</i> Leucemia granulocítica crónica
Leucocitos	↑ ↑ ↑ ↑	
Diferencial	Mieloblastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos, bandas, segmentados, eosinófilos, basófilos	
Plaquetas	N o ↑	

● **Figura 4-8**
Biometría hemática en la leucemia granulocítica crónica.

Glóbulos rojos Hemoglobina Hematócrito	N o ↓	<i>Otros estudios</i> Aspirado de médula ósea: normal
VGM	N	
HGM		
CMHG		
Reticulocitos	N o ↑	<i>Diagnóstico</i> Púrpura trombocitopénica por anticuerpos
Leucocitos	N o ↑	
Diferencial	N	
Frotis		
Plaquetas	↓ ↓ ↓ ↓	

● **Figura 4-9**
Biometría hemática en la púrpura trombocitopénica inmune.

purpúrico (petequias, equimosis, gingivorragia, hematuria, etc.).

El aspirado de médula ósea da resultados normales con presencia de megacariocitos, lo que indica que la destrucción se lleva a cabo en la sangre periférica por la presencia de anticuerpos de origen autoinmunitario o isoimmunario contra plaquetas.

BIBLIOGRAFÍA

Bain BJ, Bates I. Basic haematological techniques. En: Lewis SM, Bain BI, Bates I (eds.). Dacie and Lewis Practical haematology. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;19.

Nelson DA, Henry JB. Basic examination of the blood. En: Henry JB (ed.). Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20a. ed. New York: Saunders, 2001. p 479-520.

Perkins SL. Examination of the blood and the bone marrow. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's Clinical Hematology. 11a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;3.

Ryan DH. Examination of the Blood. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). Williams Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;11-19.

Anemia ferropénica

5

Dr. Óscar González Llano

● Introducción

La deficiencia de hierro se define como la disminución en el contenido del hierro total en el organismo, y su etapa final, la anemia por deficiencia de hierro o anemia ferropénica (AF), constituye un problema de salud pública, sobre todo en países en desarrollo; es también la carencia nutricional más común en el mundo y por mucho el trastorno hematológico que con mayor frecuencia se observa en personas de cualquier edad. Se estima que un 30% de la población mundial sufre deficiencia de hierro; un 50% de estos casos tiene la AF. La frecuencia de la AF varía de manera enorme según el tipo de sociedad estudiada, con una prevalencia de hasta 51% en países en desarrollo, comparada con un 8% en los países avanzados.

La AF se puede originar por diferentes motivos: nutricional, debida a una disminución en el aporte de hierro en la dieta, que representa la causa más común en poblaciones de bajo nivel económico y la más frecuente en nuestro país; otra razón para su aparición, cuando el aporte de hierro en la dieta es el adecuado, es la pérdida crónica de sangre en la mujer durante la menstruación y durante el embarazo, o en periodo de lactancia; en la infancia ocurre fisiológicamente un aumento en las demandas del mineral, de suerte que la asociación de diferentes causas de AF es muy común. En los adultos el sangrado por el tubo digestivo es causa frecuente. El cuadro 5-1 muestra las causas más frecuentes de esta deficiencia.

No obstante su alta incidencia, el diagnóstico de AF no se lleva a cabo con la frecuencia que debiera por diferentes motivos que serán explicados más adelante; sin embargo, uno de ellos corresponde a la minimización de este problema por parte de la comunidad médica; da la impresión, sobre todo en niños, que en ocasiones se considera “normal” que un paciente presente algún grado de anemia.

● Metabolismo del hierro y los factores fisiopatológicos

El hierro es vital para muchos organismos vivos y participa además del relacionado con la producción de hemoglobina en múltiples procesos, como la intervención en el paso de

● Cuadro 5-1

Causas más frecuentes de la deficiencia de hierro

Balance negativo de hierro	Pérdidas sanguíneas
Disminución en ingestión de hierro:	Hemorragias gastrointestinales
Dietas vegetarianas estrictas	Úlcera péptica
Absorción deficiente	Várices esofágicas
Aclorhidria	Hernia hiatal
Cirugía gástrica	Diverticulosis
Enfermedad celiaca	Neoplasias
Requerimientos elevados de hierro	Parasitosis
Infancia	Colitis ulcerativa
Embarazo	Hemorragias uterinas:
Lactancia	Menometrorragias
	Parto
	Hemorragias urinarias:
	Hematuria (lesión renal o vesical)

electrones al espacio intracelular y diversas reacciones enzimáticas. En condiciones normales, guarda un equilibrio entre el absorbido y el que se pierde principalmente a través de la descamación de las células del tubo digestivo y la piel. Una vez absorbido, el hierro se une a la proteína de transporte o transferrina, la cual lo libera en los tejidos que poseen receptores para transferrina; sobre todo en los eritroblastos de la médula ósea, estas células lo incorporan a la molécula de hemoglobina. La mayor parte del hierro en el organismo se encuentra en el interior de las células como hierro del grupo hem, es decir, el hierro que contiene la hemoglobina, y en menor cantidad en forma de hierro almacenado como ferritina o hemosiderina, las cuales lo almacenan en su forma férrica. Más del 70% del hierro en el organismo es funcional; el resto está unido a la proteína de transporte o como hierro almacenado; más del 80% del hierro funcional está contenido en la hemoglobina.

La absorción del hierro ocurre de manera principal en el duodeno y la cantidad equivale a un 10% de lo ingerido en la dieta; en la absorción tiene gran importancia la forma en que el mineral se encuentra en los alimentos, donde, por ejemplo, el que se halla en los alimentos de origen animal (hierro hem) se absorbe dos a tres veces mejor que el hierro no hem, que corresponde al hierro de los vegetales y que es también el que principalmente se ingiere en México; es importante mencionar que su absorción está regulada sobre todo por el contenido de hierro de los almacenes corporales, de modo que la disminución en éstos incrementa la absorción y viceversa. El varón adulto normal tiene un contenido de hierro en su organismo de 45 mg/kg de peso, en tanto que en la mujer este valor es de 35 mg/kg.

Algunos aspectos importantes en relación con la función, adquisición y almacenamiento de hierro son los siguientes:

- La dieta occidental normal proporciona 15 mg de hierro diarios, de los cuales sólo 1 mg entra a la circulación.
- El varón adulto normal posee para su movilización una reserva de hierro almacenado de no más de 1.0 g.
- 1 ml de eritrocitos contiene 1.0 mg de hierro.
- La pérdida de 10 a 20 ml de sangre por día conduce rápidamente a un balance de hierro negativo y a la reducción de los almacenes corporales de este elemento.
- En estados de deficiencia de hierro la absorción duodenal puede aumentar a 3 o 4 mg/día como máximo.
- Cuando los almacenes corporales de hierro se agotan, aparece la eritropoyesis deficiente en hierro, en la que todavía pueden ser normales los índices eritrocíticos.
- No hay un mecanismo específico para la eliminación del hierro, por lo que su homeostasia se regula en la fase de absorción en el intestino.
- Un varón adulto pierde 1.0 mg de hierro/día a través de la pérdida de las células de la piel y del intestino, además del que se pierde por el sudor y la orina.
- La mujer menstruante tiene mayores pérdidas diarias de hierro, ya que con cada ciclo menstrual se pierden casi 30 ml de sangre o más, equivalentes a 15 mg de hierro.

Como se mencionó, la AF es la última fase de la deficiencia de hierro; antes ocurre una fase llamada prelatente donde hay una disminución del mineral almacenado, lo que se refleja en una concentración disminuida de ferritina sérica; si no se corrige la deficiencia, ocurre la fase latente, en la que se produce una reducción en el hierro sérico y en la saturación de la transferrina, sin anemia, para por último manifestarse la fase final de la deficiencia, es decir, la AF propiamente dicha; en nuestro medio en la gran mayoría de los pacientes se diagnostica ya como AF.

Conviene insistir en el hecho de que la AF representa siempre un signo de un problema subyacente, una dieta insuficiente de hierro o una pérdida crónica de sangre por sitios que varían según edad y género del paciente, por ejemplo hemorragias digestivas por parasitosis en niños, metrorragias

en mujeres y del tubo digestivo por procesos inflamatorios o neoplásicos en adultos de ambos géneros.

● Cuadro clínico

El cuadro clínico de la anemia ferropénica incluye el síndrome anémico, es decir, fatiga, palidez, palpitaciones, disnea, cefalea, astenia e hiporexia, y la gravedad de este síndrome está directamente relacionada con la intensidad de la anemia y en especial con la rapidez con la que ésta se instaló; la mayor parte de las veces ocurre en un periodo relativamente largo, lo que hace que muchos pacientes, incluso con concentraciones de hemoglobina muy bajas, puedan compensarla relativamente bien y muestren síntomas y signos leves. Otras manifestaciones, como glositis, queilosis, estomatitis, coiloniquia, parestesias, etc., se presentan con menos frecuencia y por lo general en los casos de evolución muy prolongada. Se conoce como pica al trastorno de la conducta alimentaria que consiste en la necesidad compulsiva de comer sustancias que en condiciones normales no se ingieren, como tierra, hielo, yeso, papel, por mencionar sólo algunos ejemplos. La pica no es un dato patognomónico de AF; sin embargo, su presencia sugiere mucho el diagnóstico. Es importante mencionar que, en los casos de AF por hemorragia crónica, una buena parte del cuadro clínico es secundaria al motivo por el cual el individuo tiene la pérdida sanguínea, por ejemplo, dolor epigástrico en caso de gastritis o úlcera péptica.

Si bien es cierto que la relación directa entre AF y algunas manifestaciones clínicas, como falta de interés por el medio, apatía, disminución de la capacidad de cálculo matemático, de la memoria y concentración, etc., no se ha establecido por completo, hay múltiples informes que la sugieren; por otro lado, se acepta que el hierro participa además en la hematopoyesis en importantes procesos bioquímicos relacionados con los fenómenos cognitivos, sobre todo los que tienen que ver con el aprendizaje, por lo que ésta es una razón poderosa adicional para tratar de prevenir la aparición de la AF y hacer un esfuerzo para llevar a cabo el diagnóstico de manera temprana en la población en riesgo de padecer esta deficiencia.

● Diagnóstico

El diagnóstico de AF se lleva a cabo muchas veces de manera tardía. En la gran mayoría de los casos, la correcta interpretación de una biometría hemática y la cuantificación del porcentaje de reticulocitos permiten establecer el diagnóstico con un nivel muy alto de seguridad. La biometría señala, además de la reducción en la concentración de hemoglobina, hipocromía (el primer dato de laboratorio observado) y microcitosis; es también un dato de aparición temprana el aumento del valor porcentual de amplitud en la distribución del tamaño del eritrocito (RDW, *red blood cell distribution width*), que por lo general es igual o menor al 14%, el cual es un reflejo de la existencia de eritrocitos de diferentes tamaños y corresponde al fenómeno observado al microscopio y que se conoce como anisocitosis; el conjunto de los tres valores mencionados ofrece una seguridad diagnóstica superior al 95%. Una cuantifica-

ción baja del porcentaje de reticulocitos que se explica por la incapacidad de la médula ósea para producir eritrocitos en cantidades normales apoya el diagnóstico de AF, que es una anemia arregenerativa.

En ocasiones, pero nunca de manera sistemática, es necesario solicitar otros estudios para definir con certeza el diagnóstico. Hay consenso en que la mejor prueba para confirmar el diagnóstico de deficiencia de hierro no complicada es la determinación de la ferritina sérica. Todos los pacientes con deficiencia de hierro, sin importar la etapa en que se encuentren, tienen una disminución considerable en el hierro almacenado, que se refleja en un valor de la ferritina sérica inferior al normal para edad y género, de ahí el valor diagnóstico de esta cuantificación, que es sencilla, económica y reproducible. Las cifras normales en el varón son de 15 a 300 microgramos por litro ($\mu\text{g/L}$), con una mediana de 100 $\mu\text{g/L}$; en la mujer adulta, los valores correspondientes son de 15 a 200 $\mu\text{g/L}$, con una mediana de 30 $\mu\text{g/L}$, en tanto que en los niños son de 30 a 140 $\mu\text{g/L}$.

Una situación especial se observa en los casos en que la AF se desarrolla en pacientes con un proceso inflamatorio crónico, denominada anemia de la enfermedad crónica, como por ejemplo en la artritis reumatoide, pues en este caso la ferritina podría estar incrementada; en estas circunstancias, la práctica de un perfil de hierro completo es de gran utilidad, encontrándose un hierro sérico bajo, aumento de la capacidad total de saturación del hierro y un porcentaje bajo de saturación de la transferrina. Se ha sugerido que en los casos de anemia de la enfermedad crónica, un valor de ferritina sérica $< 50 \mu\text{g/L}$ debe considerarse como indicador de unos almacenes corporales de hierro vacíos. En esta misma situación, podría practicarse un aspirado de médula ósea, con objeto de efectuar una tinción de hierro con azul de Prusia, examen que no obstante ser considerado el parámetro de referencia para el diagnóstico de AF termina realizándose en muy pocas ocasiones.

La anemia de la enfermedad crónica se puede apreciar principalmente en pacientes con procesos inflamatorios crónicos, como los de origen infeccioso, entre los que se cuentan la tuberculosis, los abscesos pulmonares, la osteomielitis y la endocarditis bacteriana, la infección urinaria crónica, y la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana; o de origen no infeccioso, como lo son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conectivo, la sarcoidosis y la enfermedad de Crohn, además de la causada por enfermedades malignas como las leucemias, linfomas, mieloma, sarcomas y los distintos carcinomas.

Las principales características de esta anemia incluyen el durar más de un mes, el ser normocítica-normocrómica, aunque ocasionalmente puede tornarse moderadamente hipocrómica, el VGM raramente es $< 75 \text{ fl}$. Esta variedad de anemia no es progresiva, con una cifra de Hb generalmente entre 7.0 y 11.0 g/dL, en relación directa a la severidad de la enfermedad que la originó. Entre los valores de laboratorio, tanto el hierro sérico como la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) o hierro proteico, se encuentran reducidas, acompañándose de una ferritina sérica normal o elevada. A lo anterior se agrega que el hierro en la médula ósea es normal.

Es importante hacer notar que se considera que esta anemia es mediada por diversas citoquinas, entre las cuales destacan el interferón gamma, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral. La fisiopatología se explica principalmente por 1) disminución en la sobrevida de los glóbulos rojos, 2) inhibición de la respuesta de la médula ósea, por una respuesta incompleta de la médula ósea a la eritropoyetina y 3) alteraciones en el metabolismo del hierro, consistentes en que los macrófagos de la médula ósea no transfieren de manera efectiva su hierro almacenado a los eritroblastos, lo que resulta en la limitada disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.

Por otro lado, muchas veces es posible llevar a cabo una prueba terapéutica con hierro en la cual un paciente con alta sospecha de deficiencia de hierro por su historia clínica y los resultados de la biometría hemática (microcitosis, hipocromía y RDW alta) recibe una dosis terapéutica de hierro oral; después de siete a 10 días con este tratamiento se repite la determinación de porcentaje de reticulocitos (la cual inicialmente debió estar disminuida); en la AF tratada este porcentaje se incrementa de manera significativa y confirma el diagnóstico, por lo que debe continuarse con el tratamiento hasta la reposición total del déficit estimado de hierro, incluido el necesario para la saturación de los depósitos vacíos de hierro, 3 a 6 meses después de normalizarse la cifra de hemoglobina.

En fecha reciente se ha demostrado la utilidad, como prueba diagnóstica de AF, de la medición de los receptores solubles de transferrina, que nos da una idea muy cercana del contenido de hierro medular y que en AF se encuentran altos. Parece ser prudente en los casos problema mencionados utilizar este estudio para confirmar el diagnóstico. El cuadro 5-2 muestra el diagnóstico diferencial de la deficiencia de hierro.

Debe insistirse en la importancia de encontrar el sitio que ocasiona la pérdida de hierro en la hemorragia crónica. Esta valoración debe llevarse a cabo antes de iniciar el tratamiento para no entorpecer el resultado de la misma.

Por último, en la biometría de los pacientes con anemia ferropénica, los leucocitos y su diferencial son normales y la cuenta de plaquetas puede ser normal; sin embargo, con frecuencia esta última se encuentra incrementada de manera reactiva, sobre todo en los niños, en quienes la deficiencia de hierro es la principal causa de trombocitosis.

● Tratamiento

Hay una gran cantidad de productos que contienen hierro en diferentes presentaciones y vías de administración; deben preferirse las presentaciones que contengan sulfato ferroso y la capacidad de disolverse en el estómago; además, no obstante que la recomendación clásica para administrar el hierro es tres veces al día y sin acompañarlo de alimentos por la posibilidad de que éstos interfieran con su absorción, publicaciones más recientes señalan que la aplicación de una sola dosis diaria, con el estómago vacío, es al menos tan eficaz como tres veces al día; es claro también que, a pesar de que se sacrifica en parte su absorción al administrarlo con alimentos, de esta forma es mejor tolerado y también que al administrarlo una sola vez al día se obtiene un mejor apego al tratamiento. Las

● **Cuadro 5-2**

Diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica (AF)

	AF	Talasemia menor	Anemia de enfermedades crónicas
Hemoglobina	B	N/B	B
Reticulocitos	B	N/A	B
VGM	B	B	B
Hierro sérico	B	N	N/B
Transferina	A	N	B
Ferritina	B	N	A
RDW	A	N	N
Receptores solubles de transferrina	A	N	N

Abreviaturas: A, alto; B, bajo; N, normal; RDW, amplitud en la distribución del tamaño del eritrocito

presentaciones con capa entérica y las de liberación prolongada deben evitarse.

La dosis terapéutica de hierro en la AF se debe formular considerando el contenido de hierro elemental; en niños, debe ser 6 mg/kg/día y en adultos entre 100 y 200 mg/día, durante un periodo de ocho meses después de conseguir la corrección de la anemia, lo que tiene como finalidad no sólo normalizar la cifra de hemoglobina, sino también restituir las reservas de hierro en el organismo. Con la dosis e ingesta adecuadas de hierro, la anemia ferropénica no complicada debe resolverse en ocho a 12 semanas; en caso contrario, ha de efectuarse una nueva valoración del paciente.

La vía de administración de primera elección es la oral. Esto es posible la mayor parte de las veces; sin embargo, cuando el hierro no se tolera por esta vía, se recurre a la vía intramuscular, la cual por lo general es bien tolerada. Es muy importante mencionar que la resolución de la AF no ocurre más rápido porque se use la vía parenteral. En este caso, la dosis total de hierro a administrar en miligramos se obtiene restando a la hemoglobina normal para la edad y el género la hemoglobina real; el resultado se multiplica por el producto de multiplicar los kilogramos de peso del paciente por 2.2, agregando además 10 mg por cada kilogramo de peso para lograr reponer los depósitos de hierro. La vía intravenosa constituye una situación excepcional y se acompaña con frecuencia de efectos secundarios que pueden llegar a ser de consideración, incluyendo reacciones anafilácticas. Las indicaciones para usar la vía parenteral son la presencia de enfermedades gastrointestinales, que el paciente no cumpla con la terapia, y pacientes sometidos a diálisis renal.

Con respecto a la participación de la transfusión de concentrado globular en el tratamiento de la AF, debe considerarse lo siguiente: no hay una cifra de hemoglobina que por sí misma permita tomar la decisión de llevar a cabo la transfusión de uno o más concentrados globulares; esta práctica debe ser

siempre asumida tomando en cuenta tanto el valor de la hemoglobina como el cuadro clínico del paciente, así como los riesgos propios de la transfusión sanguínea; la AF tiene un curso crónico, lo que da lugar a manifestaciones leves, a pesar de cifras muy bajas de hemoglobina y en la inmensa mayoría de los casos una transfusión de eritrocitos no será necesaria; a su vez, pacientes con evoluciones muy cortas de la deficiencia pueden en muy poco tiempo ser lo suficiente sintomáticos como para requerirla, en especial cuando es secundaria, hay pérdidas importantes de sangre y/o existe una limitación en la oxigenación hística previa en sitios críticos, como en la angina de pecho.

El no observar un incremento en el porcentaje de reticulocitos entre siete y 10 días después de haber iniciado la terapia con hierro o no obtener una cifra normal de hemoglobina cuatro o seis semanas después por lo general se puede explicar por cualquiera de los siguientes mecanismos: elección de un hierro de mala calidad o de una dosis insuficiente, falta de apego al tratamiento, falta de resolución de la causa que generó la deficiencia, la continuación de las pérdidas sanguíneas, o el haber hecho un diagnóstico incorrecto de AF.

Por último, debe quedar clara la importancia de conocer en detalle el tema de la AF. Su alta incidencia en México y el ser muchas veces la manifestación inicial de problemas graves, así como la importancia de su prevención, sobre todo en la infancia, hacen obligatorio su conocimiento para efectuar un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

- Amos RJ.** Iron deficiency anaemia. En: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;129.
- Andrews NE.** Iron deficiency and related disorders. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;979.
- Beutler E.** Disorders of iron metabolism. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;511-551.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Hypochromic anaemias and iron overload. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). *Essential haematology*. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;28.
- Means RT.** Anemias secondary to chronic disease and systemic disorders. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1445.
- Oski FA.** Iron deficiency in infancy and childhood. *N Eng J Med*, 1993;329:190.
- Wians FH, Urban JE, Keffer JH, Kroft SH.** Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration. *Am J Clin Pathol*, 2001;115:112.
- Yip R, Johnson C, Dallman PR.** Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr*, 1984;39:427.

Anemia megaloblástica

6

Dr. David Gómez Almaguer

● Definición

Con este término se conoce a la anemia macrocítica que se deriva de la deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico. La deficiencia de estas vitaminas causa trastornos de la división celular en la médula ósea y otros tejidos que requieren división celular frecuente, como los epitelios. Los cambios en la división celular se explican por la alteración de la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA), ya que los folatos y la vitamina B₁₂ son necesarios para la correcta formación y duplicación del DNA. La división celular alterada y lenta produce que el núcleo y el citoplasma celular pierdan su sincronía normal, lo cual por último permite la maduración de células más grandes, en especial los eritrocitos; por ello, el volumen corpuscular medio se encuentra alto en estos pacientes.

Este trastorno es la anemia carencial más frecuente después de la anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica). La insuficiencia de dichas vitaminas altera la producción de células en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz), y causa asincronía en la maduración de la célula (la maduración del núcleo se retarda con respecto a la del citoplasma), diseritropoyesis y gigantismo celular en la médula ósea y la sangre periférica, lo cual explica el término “anemia megaloblástica” y “macrocitosis” de los eritrocitos. La formación de hemoglobina en el citoplasma de los eritroblastos se mantiene normal.

● Metabolismo de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico

Para entender mejor esta anemia es necesario conocer el metabolismo de los folatos y la B₁₂. Los folatos son compuestos que derivan del ácido fólico y que el organismo humano no puede sintetizar; abundan en verduras, hígado, leche y levaduras; se absorben en el intestino delgado y en especial en el yeyuno. Una vez dentro de la célula se convierten a poliglutamatos. Las necesidades diarias oscilan entre 50 y 100 µg y aumentan durante el crecimiento y el embarazo. La absorción y utilización, o ambas, pueden ser afectadas por el alcohol y diversos medicamentos. Las reservas duran tres a seis semanas y se encuentran primordialmente en el hígado.

La vitamina B₁₂ o cobalamina consiste en un grupo de compuestos denominados cobalaminas, que son sintetizados en la naturaleza por diversos microorganismos. Es un tetrapirrol que contiene un átomo de cobalto en el centro. Esta vitamina se encuentra sobre todo en la carne y los lácteos, por lo que una dieta estrictamente vegetariana puede dar origen a su deficiencia y anemia. Su absorción no es tan sencilla como la de los folatos, pues requiere una glucoproteína denominada “factor intrínseco”, la cual es producida por las células parietales del estómago. El factor intrínseco se une a la B₁₂ y viaja hasta el íleon terminal donde se absorbe gracias al factor intrínseco. La B₁₂ viaja en la circulación llevada por la transcobalamina II que la entrega a la médula ósea, el hígado y otros tejidos. Las demandas diarias de B₁₂ son mínimas, tan sólo 1 a 2 µg, por lo que las reservas hepáticas duran varios años.

La anemia por deficiencia de folatos solía ser más frecuente que la deficiencia de B₁₂. En la actualidad y en especial en el norte de México, la causa más común de anemia megaloblástica es la anemia perniciosa. Las principales causas de la deficiencia de ácido fólico son las siguientes:

- Exceso en la demanda:
 - Hemólisis crónica.
 - Embarazo.
 - Crecimiento.
- Mala absorción o utilización:
 - Medicamentos.
 - Alcoholismo.
 - Enteritis crónicas.

La combinación de una mala alimentación con un exceso en la demanda suele observarse en el embarazo y en especial durante el tercer trimestre. La enteritis crónica que ocasiona un síndrome de malabsorción es otra causa importante. Los medicamentos implicados con mayor frecuencia son los anticonvulsivos, sobre todo los hidantoinatos y el fenobarbital, la sulfazalazina, los anticonceptivos orales y la pirimetamina. En la hemólisis crónica, por ejemplo, la relacionada con la esferocitosis hereditaria, es necesario proporcionar folatos

complementarios a fin de evitar su deficiencia por un exceso en la demanda, ocasionada por una producción mayor de glóbulos rojos para compensar la destrucción acelerada.

Las causas de anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ son:

- Anemia perniciosa.
- Gastrectomía.
- Resección de íleon terminal. Síndrome de asa ciega.
- Infestación por la tenia del pescado.
- Familiar (juvenil o hereditaria).
- Hipomotilidad intestinal, como en la amiloidosis.

La anemia perniciosa es con mucho la causa más frecuente de deficiencia de vitamina B₁₂; consiste en un ataque autoinmune dirigido contra la mucosa gástrica, lo cual origina daño del estómago, caracterizado por gastritis crónica atrófica, aclorhidria y deficiencia del factor intrínseco. En casi todos los casos (90%) se encuentran anticuerpos contra las células parietales e incluso contra el factor intrínseco (50%). La enfermedad se relaciona con otros trastornos inmunes, como artritis, vitíligo, mixedema y tiroiditis de Hashimoto, así como con la enfermedad de Addison e hiperparatiroidismo. Es más frecuente en mujeres, 1.6:1, población en que los 60 años de edad son los de mayor incidencia, con cierta tendencia a ocurrir en grupos familiares. Es importante recordar que 2 a 3% de todos los casos de anemia perniciosa presentan carcinoma del estómago.

Causas más raras las constituyen los errores congénitos del metabolismo del folato y de la cobalamina, así como la anemia megaloblástica aguda, secundaria a la exposición al óxido nitroso durante los procedimientos de anestesia general.

● Cuadro clínico

El paciente se queja básicamente de debilidad, mareos, cefalea, es decir, los síntomas característicos de un paciente con anemia crónica. La deficiencia de folatos produce menos síntomas generales que la anemia perniciosa. En esta última, el individuo puede tener además pérdida de peso, alteraciones neurológicas combinadas (parestesias, ataxia, etc.), si bien en la práctica cada vez se observan con menor frecuencia por el hecho de que el diagnóstico en la actualidad se establece cada vez de manera más temprana.

Los pacientes con anemia megaloblástica también pueden presentar glositis (lengua “lisa”), estomatitis (queilosis angular) e ictericia leve por aumento moderado de bilirrubina indirecta (por destrucción de eritrocitos y eritroblastos en la médula ósea); el bazo puede palparse crecido moderadamente hasta en 20% de los casos. Los sujetos tienen a menudo pancitopenia moderada, aunque la leucopenia y la trombocitopenia rara vez se relacionan con manifestaciones como fiebre o hemorragia.

En casos extremos de deficiencia de B₁₂ se puede presentar la degeneración combinada grave de la médula espinal, con neuropatía progresiva que afecta los nervios sensitivos y las columnas posteriores y laterales. La neuropatía es simé-

trica; afecta más los miembros inferiores, y se acompaña de parestesias de los pies y dificultades en la marcha.

● Diagnóstico

Como en muchas enfermedades, primero se debe investigar si realmente hay anemia megaloblástica; el segundo paso es decidir si la causa es por deficiencia de B₁₂ o folatos, y por último, se debe buscar el origen de la deficiencia, desde una simple mala alimentación hasta una anemia perniciosa, etcétera.

El diagnóstico de la anemia megaloblástica se basa en encontrar pancitopenia moderada, macrocitosis oval con un volumen globular medio (VGM), por lo general superior a 115 femtolitros (fl) y que puede llegar a un valor entre 120 y 140 fl, hiperbilirrubinemia indirecta moderada y un gran aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL) en el suero; esto último se debe a que la DHL es una enzima contenida en la membrana celular de los eritroblastos, por lo que la destrucción intramedular de éstos causa el gran aumento característico de los casos no tratados.

El estudio de la médula ósea confirma el diagnóstico, ya que se encuentra una médula muy hipercelular, con displasia y gigantismo celular marcado (megaloblastosis), en la que es notable el predominio de eritroblastos basófilos y bandas gigantes.

En el frotis de sangre periférica se aprecian macrocitosis oval y macropolicitos polisegmentados (neutrófilos con hasta seis núcleos), además de leucopenia y trombocitopenia moderadas. En casos más graves se aprecian punteado basófilo de los eritrocitos y la presencia de residuos nucleares en los mismos, en la forma de anillos de Cabot y cuerpos de Howell-Jolly.

Para clasificar la anemia es necesario recurrir a la historia clínica. Así, una mujer en el tercer trimestre del embarazo por lo regular presenta deficiencia de folatos; por el contrario, una mujer de 60 años bien nutrida, pero con anemia megaloblástica, seguramente sufre anemia perniciosa. Para confirmar la sospecha se puede medir la concentración sérica de la vitamina B₁₂ o la de los folatos, o bien se puede realizar una prueba de Schilling con radioisótopos (B₁₂ marcada) para saber si la vitamina se absorbe sin necesidad de agregar factor intrínseco o se requiere esta proteína.

Las pruebas confirmatorias son útiles en casos de duda, aunque por lo general con una buena historia clínica y una prueba terapéutica con B₁₂ es posible clasificar de manera económica y rápida a la anemia perniciosa.

Por último, suele ser recomendable practicar una endoscopia gástrica para demostrar la atrofia gástrica o la gastritis crónica, así como para descartar la presencia de cáncer gástrico.

La macrocitosis, por su parte, es un dato de laboratorio, encontrándose en diversas circunstancias clínicas, por ejemplo en el recién nacido, en la anemia aplásica, el mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, leucemias agudas, alcoholismo; uso de medicamentos, notablemente los quimioterápicos, los antirretrovíricos (zidovudina), anticonvulsivos (hidantoinato, ácido valproico), antiinflamatorios (sulfazalazina), antibióticos (sulfas, trimetoprim), hipoglucemiantes (metformina), etcétera.

● Tratamiento

Algunos enfermos de edad avanzada presentan anemia con repercusiones hemodinámicas, que incluyen taquicardia, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca de gasto alto, edema, gran debilidad, etc. En ellos es prudente recurrir a la administración de sangre en forma de concentrado globular, por lo general una sola unidad es suficiente para permitir que el tratamiento vitamínico haga su efecto.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento consiste en lo siguiente: ácido fólico 1 mg/día por vía oral, la respuesta se observa en siete días reflejándose en el aumento del número de reticulocitos, y un lento y progresivo incremento de la hemoglobina. El tratamiento se sostiene hasta la normalización de la biometría hemática. En el caso de un niño mal alimentado, una simple alimentación balanceada corregirá el defecto sin necesidad de agregar vitaminas; lo mismo sucede al nacer, el hijo de la mujer embarazada que sufre de deficiencia de ácido fólico, o bien al retirar la hidantoína o los anticonceptivos orales en otros pacientes. En otras circunstancias, como en la anemia hemolítica crónica, el administrar ácido fólico de manera crónica es obligatorio.

La deficiencia de vitamina B₁₂ se trata con la administración intramuscular de la misma. Una dosis de 1000 unidades de cobalamina cada semana por un mes y luego 1000 unidades cada mes suele ser más que suficiente. La administración generalmente es de por vida, si el defecto no se corrige, como en la anemia perniciosa. La rapidez de la respuesta es la misma que en la deficiencia de folatos; se inicia en siete días y por lo regular se completa en cuatro a seis semanas. También es

posible, para el tratamiento a largo plazo, aplicar una dosis de 1000 unidades cada tres meses de hidroxicobalamina por vía intramuscular.

Los pacientes con anemia perniciosa pueden sufrir con mayor frecuencia que la población general de enfermedades autoinmunes o cáncer gástrico, por lo que se debe informar al paciente sobre esos riesgos y además mantener una vigilancia periódica (cada seis a 12 meses) de los síntomas o signos de alarma.

BIBLIOGRAFÍA

- Babior BM.** Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;477-509.
- Amos RJ.** Investigation of megaloblastic anaemia. En: Lewis SM, Bain BJ, Bates L (eds.). *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;129-148.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH.** Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res*, 2006;4:236-241.
- Galloway M, Hamilton M.** Macrocytosis: pitfalls in testing and summary of guidance. *BMJ*, 2007;335:884-886.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Megaloblastic anaemias and other macrocytic anaemias. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). *Essential haematology*. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;43-56.
- Ruiz AGJ, Ramírez CFJ, Rivadeneira L et al.** Frecuencia de anemia megaloblástica en la práctica privada de Puebla. *Med Universitaria*, 1999;1:165-167.
- Sánchez ML, Labardini J et al.** Anemia del embarazo. Estudio de 143 embarazadas de Huamantla, Tlaxcala. *Gac Méd Méx*, 1967;97:1335.

Anemia aplásica

7

Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez

● Definición

La anemia aplásica, enfermedad que describió por primera vez Paul Ehrlich en 1880, se caracteriza por pancitopenia y desaparición o notable disminución de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea, en la cual el tejido hematopoyético es sustituido por tejido graso. Esta enfermedad se encuentra dentro de las anemias consideradas como arregenerativas, y su incidencia en nuestro país es alta, ya que México se encuentra entre los países del mundo con mayor número de casos por año: 4.2 casos por millón en niños y 3.8 casos por millón en los mayores de 15 años.

● Agentes causales (cuadro 7-1)

La lista de los agentes causales participantes en el origen de la aplasia medular es extensa, pero en el 80% o más de los casos no es posible demostrar una relación entre estos agentes y la enfermedad. En muchos de estos casos, el origen puede ser un defecto primario en la célula madre o un proceso autoinmune que la afecta.

El daño a la médula ósea secundario al uso de fármacos puede depender de la dosis, por ejemplo en los medicamentos utilizados como quimioterapia antineoplásica; o bien al efecto de sensibilidad (reacción idiosincrásica) en el que la dosis no es el factor desencadenante, como ocurre en los casos vinculados con el uso de cloranfenicol, fenilbutazona, sulfamidas, así como anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos y metales (como oro, arsénico, bismuto y mercurio). Otros compuestos tóxicos con efecto similar incluyen los insecticidas.

A pesar de esta información, en la gran mayoría de los casos no es posible encontrar y comprobar el fenómeno que inicia el padecimiento, por lo cual se le denomina a la enfermedad anemia aplásica idiopática.

Hay un porcentaje bajo de pacientes que puede presentar un cuadro inicial de anemia aplásica y luego, en días o meses, transformarse éste en una leucemia aguda. Asimismo, hay pruebas claras de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que después desarrollan anemia aplásica.

● Cuadro 7-1

Clasificación causal de la aplasia medular

Aplasia medular idiopática
Aplasia medular secundaria
Radiaciones ionizantes
Medicamentos
Citostáticos
Cloranfenicol
Antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona)
Sales de oro
Otros
Benzol y otros compuestos tóxicos industriales
Insecticidas
Virus
Epstein-Barr
Hepatitis B y C
Parvovirus B19
Citomegalovirus
Virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedades autoinmunes
Timoma
Lupus eritematoso diseminado
Enfermedad de injerto contra huésped
Embarazo
Aplasia medular congénita
Disqueratosis congénita
Disgenesia reticular
Anemia de Fanconi

Existe una variedad de enfermedades relacionadas con hipoplasia medular que se catalogan en el grupo de la aplasia congénita e incluyen la disqueratosis congénita, la disgenesia reticular y una que se ve en lactantes o niños pequeños y está vinculada con otros defectos constitucionales conocida como anemia de Fanconi.

● Aspectos patogénicos

La hematopoyesis normal depende de una compleja interacción de varios tipos celulares, entre ellos las células madre y el microambiente medular; sin embargo, no es sencillo definir qué es lo que se altera inicialmente y cuál es la relación entre ambos.

La médula ósea hipocelular puede ser el resultado de dos mecanismos patogénicos principales:

- Destrucción de la célula madre hematopoyética por algún agente o sustancia tóxicos.
- Suspensión de la proliferación y maduración de la célula madre hematopoyética totipotencial por un mecanismo autoinmune mediado por los linfocitos T.

Bajo estas consideraciones patogénicas se fundamenta el uso de agentes inmunosupresores como globulina antitimocito, en el tratamiento de esta enfermedad, así como factores estimuladores de colonias de granulocitos y trasplante de células hematoprogenitoras. Es posible que a la larga los dos mecanismos operen en un mismo paciente; por ejemplo, un fenómeno citotóxico podría iniciar la hipocelularidad al destruir la mayor parte de las células madre hematopoyéticas. Después, los linfocitos T, como respuesta a los antígenos liberados de las células madre dañadas o destruidas, o bien simplemente como una expresión de su función reguladora normal, podrían perpetuar la hipocelularidad, y de este modo evitar la repoblación de la médula.

● Cuadro clínico

El cuadro clínico carece de signos y síntomas específicos, y las manifestaciones atribuidas a la insuficiencia medular, como debilidad, malestar general, cefalea, trastornos visuales, mareos y síntomas cerebrales y cardiovasculares, son secundarias a la anemia grave; la fiebre se presenta como respuesta a procesos infecciosos (piel, aparato respiratorio, neumonías por microorganismos gramnegativos) los cuales ocurren como consecuencia de la leucopenia y neutropenia, y el sangrado anormal (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, metrorragia) es ocasionado por la trombocitopenia.

● Exploración física

Por lo general, los datos más frecuentes son palidez de piel y mucosas, petequias y equimosis diseminadas, y un dato importante es la ausencia de esplenomegalia, hepatomegalia, o ambas, ya que la muerte o supresión de las células madre evita la hematopoyesis extramedular compensadora en dichos órganos; también es importante destacar la ausencia de adenomegalias, excepto en los casos en que ésta se localice y se asocie a un proceso infeccioso definido, por ejemplo el hallazgo de adenopatía cervical en un paciente con una infección en vías respiratorias superiores.

● Datos de laboratorio

En la biometría hemática se observa afección en las tres es-
tipos celulares, la cual puede ocurrir en diferente proporción,

pero con la característica común de la presencia de pancitopenia.

Los hallazgos más frecuentes en la serie roja son la presencia de anemia normocítica normocrómica con recuento de reticulocitos inferior al 1%. En la serie blanca se observa leucopenia con neutropenia, que en algunos casos se considera grave ($< 500/\text{mm}^3$), y en la serie plaquetaria hay trombocitopenia, la cual representa la citopenia más constante al inicio de la enfermedad.

Biopsia de médula ósea

De modo característico, se encuentra una hipoplasia medular, con celularidad inferior al 30%; el espacio medular se encuentra reemplazado por tejido graso, y las pocas células presentes son en su mayoría histiocitos, células plasmáticas, linfocitos y basófilos tisulares.

● Diagnóstico

El diagnóstico se establece con los resultados de la biometría hemática que demuestra una disminución en las tres líneas celulares (pancitopenia), la biopsia de médula ósea que muestra hipocelularidad (menos del 30% de la normal) y la ausencia de esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalias, además de una prueba de Ham negativa, que descartan la posibilidad de una hemoglobinuria paroxística nocturna.

Es importante destacar que en etapas terminales, después de una larga historia de transfusiones, se puede encontrar esplenomegalia.

● Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de anemia aplásica es prácticamente el mismo de todos los procesos capaces de causar pancitopenia.

En enfermedades como la leucemia aguda, mielofibrosis, linfoma con infiltración medular, mieloma, brucelosis, sepsis y lupus eritematoso diseminado, entre otras, se puede encontrar una médula ósea hiper celular, al igual que en el hiperesplenismo y en las anemias megaloblásticas, donde además están incrementadas la DHL y la bilirrubina indirecta. En otras ocasiones, el diagnóstico diferencial es más complicado, ya que algunas entidades que causan pancitopenia pueden presentarse con médula ósea hipocelular, como en algunos casos de mielodisplasia, donde pueden verse en las células trastornos de la maduración, y en la hemoglobinuria paroxística nocturna, donde la prueba de Ham positiva, o la ausencia de las glucoproteínas CD55 y CD59 en la citometría de flujo, resulta de gran ayuda para confirmar el diagnóstico (cuadro 7-2).

● Evolución y tratamiento

Los pacientes con anemia aplásica “muy severa”, tratados de manera enérgica, tienen una supervivencia promedio de tres a seis meses, en tanto que aquellos con anemia aplásica severa pueden tener una supervivencia más prolongada. Los criterios para el diagnóstico de anemia aplásica grave son:

● Cuadro 7-2

Causas de pancitopenia

Aplasia medular
Síndromes mielodisplásicos
Infiltración medular (sustitución de la hematopoyesis)
Leucemia aguda
Leucemia linfocítica crónica
Tricoleucemia
Linfomas
Mieloma
Macroglobulinemia
Mielofibrosis
Mieloptisis
Destrucción o secuestro
Esplenomegalia congestiva [médula ósea hipercelular]
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Anemia megaloblástica
Tuberculosis diseminada
Kala-azar
Enfermedad de Gaucher

- Recuento de neutrófilos totales menores de 500/ μ l.
- Trombocitopenia menor de 20 000/ μ l.
- Reticulocitos menores del 0.1%.

Hay pacientes con anemia aplásica muy severa (neutrófilos totales menores a 200/ μ l), con su consecuente mal pronóstico. Es muy importante distinguir al paciente con la forma grave de la forma muy grave, ya que esta última debe tratarse con rapidez de manera enérgica. El paciente con anemia aplásica a menudo acude al hospital por síndrome anémico, fenómenos hemorrágicos y problemas infecciosos, los cuales con frecuencia pueden ser la causa de su muerte.

Antes de iniciar un tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados, tratando de determinar una posible exposición a medicamentos que puedan ocasionar anemia aplásica, así como a condiciones propicias para dicha enfermedad en el trabajo o el hogar.

El tratamiento de sostén de estos pacientes comprende el uso de productos sanguíneos para limitar las manifestaciones clínicas relacionados con anemia y trombocitopenia; sin embargo, uno de los objetivos fundamentales al utilizarlos es limitar la sensibilización del paciente contra los antígenos HLA presentes mediante el uso de microfiltros para desleucocitar los productos sanguíneos. Asimismo, es de gran importancia evitar las infecciones con antibióticos de amplio espectro de manera empírica o selectiva, los cuales deben iniciarse tempranamente ante cualquier sospecha de infección.

La práctica de cuidadosas medidas de higiene es una parte fundamental para evitar complicaciones y esto incluye el aseo perianal con baños de asiento y el cuidado de la cavidad oral y de las encías al cepillarse los dientes, ya que esto por

lo regular se acompaña de gingivorragia de muy difícil tratamiento. Además, se requieren laxantes formadores de bolo fecal para evitar el estreñimiento y por tanto el fenómeno de Valsalva, que puede tener como consecuencia sangrado, a veces cerebral; también se recomienda el control de la tos con antitusígenos con el mismo propósito.

Inmunosupresión

En pacientes que no sean candidatos a trasplante, o que no cuenten con un donador HLA-compatible, se debe proceder a la terapia con inmunosupresores, como la globulina anti-timocito (GAT) a una dosis de 15 a 40 mg/kg/día durante cuatro a cinco días, además de ciclosporina, inicialmente a 2 mg/kg c/12 horas. Las desventajas de este tratamiento son la recaída y las reacciones secundarias, como la enfermedad del suero debida al depósito de complejos inmunes o las reacciones anafilácticas, así como el daño renal por la ciclosporina. La respuesta a la inmunosupresión se observa en los primeros tres meses de tratamiento.

La ciclosporina A administrada como único inmunosupresor tiene una tasa de éxito considerablemente inferior a la de la GAT. En general, el 50% de los pacientes que no responden a la GAT responde a la ciclosporina. Actualmente el mejor protocolo de tratamiento con inmunosupresores consiste de la combinación de GAT y ciclosporina A, con una respuesta a cinco años mayor al 70%, comparada con el 80 a 90% para el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En algunos pacientes con aplasia grave que no pueden ser sometidos a un trasplante y que no respondieron a la GAT ni a la ciclosporina A, se ha usado con buenos resultados la ciclofosfamida a dosis altas sin rescate celular; en estos casos, la respuesta que se obtiene ocurre por el efecto inmunosupresor de la ciclofosfamida a la dosis utilizada.

Es importante considerar que la inmunosupresión intensa en los pacientes aumenta el riesgo de la aparición de hemoglobinuria paroxística nocturna, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloblástica aguda secundaria.

Los pacientes con anemia aplásica moderada pueden tratarse con andrógenos (provirón, danazol) con una respuesta eficaz; asimismo, los andrógenos pueden combinarse con resultados aceptables con la globulina antitimocito. Si se sospecha que la etiología de la aplasia es viral, están indicados los antivirales (aciclovir, ganciclovir).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los individuos con anemia aplásica grave (< 500 neutrófilos/ μ l) y muy grave (> 200 neutrófilos/ μ l), deben considerarse de inmediato para un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, si se dispone de un donador HLA idéntico relacionado (un hermano) o no relacionado (donador voluntario no emparentado o sangre de cordón umbilical). Es muy importante que en todo paciente candidato a trasplante hematopoyético se evite la sensibilización a los antígenos HLA a través de la transfusión de componentes sanguíneos, por lo que ésta debe indicarse de manera muy selectiva y

utilizar microfiltros para eliminar los leucocitos, ya que con cada transfusión aumenta la sensibilización a dichos antígenos y en consecuencia disminuyen las posibilidades de éxito del trasplante.

Las principales complicaciones del trasplante de células hematopoyéticas son el rechazo y la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica; sin embargo, con los actuales esquemas de condicionamiento que tienen un efecto inmunosupresor más intenso, que utilizan fármacos como la ciclofosfamida y la fludarabina, y que incluyen anticuerpos monoclonales como el alemtuzumab, la presentación de estos fenómenos es cada vez menos frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

- Segel GB, Lichtman MA.** Aplastic anemia. En: Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;419-436.
- Bacigalupo A.** Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology*, 2007;23-27.
- Brodsky RA, Jones RJ.** Aplastic anemia. *Lancet*, 2005;365:1647-1656.
- Camitta BM, Storb R, Thomas E.** Aplastic anemia: pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. *N Engl J Med*, 1982;306:645-649.
- Fonseca R, Tefferi A.** Practical aspects in the diagnosis and management of aplastic anemia. *American Journal of the Medical Sciences*, 1997;313(3):159-169.
- Locasciulli A.** Acquired aplastic anemia in children: incidence, prognosis and treatment options. *Pediatric Drugs*, 2002;4(11):761-766.
- Maciejewski J.** Aplastic anemia and stem cell failure. En: Sekers M, Kalaycio M, Blowell B (eds.). *Clinical malignant hematology*. 1a. ed. New Delhi, India: McGraw-Hill, 2007;397.
- Marsh J.** Treatment of acquired aplastic anemia. *Haematologica*, 2007; 92(01):2-4.
- Tefferi A.** Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2003;78(10):1274-1280.
- Williams DM.** Aplastic anemia. En: Pine JW (ed.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10a. ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1999;1451.
- Young NS, Maciejewski J.** Mechanisms of disease: the pathophysiology of acquired aplastic anemia. *New England Journal of Medicine*, 1997;336(19):1365-1372.

Esferocitosis hereditaria

8

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Definición y características

La esferocitosis hereditaria es un trastorno hemolítico familiar caracterizado por anemia, ictericia intermitente, esplenomegalia y respuesta a la esplenectomía. Desde el punto de vista morfológico, se distingue por la presencia del microsferocito en el frotis de sangre periférica. Se transmite en forma autosómica dominante en 66 a 75% de los casos, aunque también puede hacerlo de manera autosómica recesiva, en cuyo caso se presenta un cuadro clínico más grave; 25% de los casos puede deberse a una nueva mutación. La homocigosidad no se ha corroborado, por lo que se supone que es incompatible con la vida. La incidencia es de 1/2500 personas.

La esferocitosis hereditaria es en realidad un grupo heterogéneo de trastornos, caracterizado por la presencia de eritrocitos esféricos en el frotis de sangre periférica y una fragilidad osmótica aumentada. Hay una alteración en alguna de las proteínas de la membrana y el citoesqueleto eritrocitario que puede ser de naturaleza cuantitativa o cualitativa. Las proteínas deficientes o disfuncionales son, en orden de frecuencia, la espectrina, la ankirina, la banda 3 y la proteína 4.2 del citoesqueleto eritrocítico. La enfermedad clásica, autosómica dominante, se debe a mutaciones primarias en los genes de la espectrina β , la banda 3 o la ankirina. Esta anomalía tiene como consecuencia una pérdida progresiva de la membrana, acompañada de una disminución en el área de superficie del eritrocito y poca capacidad para tolerar los cambios osmóticos. Lo anterior origina una mayor rigidez de la célula y hemólisis secundaria al atrapamiento y destrucción de los esferocitos en el bazo. En 75% de los pacientes hay un antecedente familiar de la enfermedad. En 25% de los casos, los padres son clínica y hematológicamente normales. En ausencia de un antecedente familiar, el diagnóstico diferencial más importante es el de hemólisis autoinmune, la cual es rara en niños.

● Mecanismos de la hemólisis

Aspectos fisiopatológicos

La hemólisis resulta de un eritrocito intrínsecamente anormal al pasar por un bazo intacto; el defecto intrínseco reside

en un citoesqueleto eritrocitario anormal por un defecto cualitativo o cuantitativo, la mayoría de las veces en la espectrina, que es la proteína que fija el citoesqueleto a la membrana del glóbulo rojo. Asimismo, se han identificado otros defectos, como una ankirina funcional o estructuralmente inestable, que determina una interacción defectuosa entre ésta y la espectrina, o la banda 3 (intercambiador aniónico de cloro por bicarbonato), causantes de una inestabilidad de la membrana del glóbulo rojo que ocasiona la enfermedad hemolítica.

La característica fundamental de la esferocitosis hereditaria es una pérdida del área de superficie debida a la pérdida de microvesículas eritrocitarias mediada por el bazo y acelerada por el estrés metabólico, causante de un aumento relativo de la hemoglobina que altera la relación superficie/volumen, lo que origina un eritrocito rígido e indeformable, incapaz de sobrevivir al paso por los sinusoides esplénicos, donde es finalmente atrapado y destruido.

Requisito extrínseco

Un bazo intacto y funcional es esencial en el desarrollo de la esferocitosis hereditaria, que casi siempre se cura con la esplenectomía, mediante el proceso denominado acondicionamiento esplénico. En éste, los microsferocitos osmóticamente frágiles se concentran en la pulpa esplénica, en la que existen condiciones de hiperosmolaridad, acidosis y una baja disponibilidad de glucosa. En estas circunstancias, los eritrocitos anormales pierden porciones de membrana, “acondicionándolos” de modo progresivo para una hemólisis subsiguiente, dado que son incapaces de atravesar las pequeñas ventanas entre los cordones esplénicos y los senos venosos, hasta que al final los macrófagos los eliminan.

● Cuadro clínico

La presentación clínica varía desde el paciente asintomático hasta la hemólisis grave. La forma leve es difícil de diagnosticar, ya que la concentración de hemoglobina y de bilirrubina puede ser normal; en estos casos, la presencia de esferocitos y de reticulocitosis ayuda a establecer el diagnóstico. La esferocitosis leve puede agravarse por infecciones concurrentes que causan

esplenomegalia, como la mononucleosis infecciosa. Por lo general, la esferocitosis hereditaria se presenta en la infancia temprana, pero puede hacerlo a cualquier edad. La expresión clínica es relativamente uniforme dentro de una misma familia, pero varía de modo considerable de familia a familia. Las principales manifestaciones clínicas son anemia, ictericia y esplenomegalia, aisladas o en conjunto. El 25% de los individuos tiene una anemia hemolítica totalmente compensada, con esplenomegalia mínima o sin ella; los esferocitos en el frotis de sangre periférica se observan sólo en el 60% de los enfermos. En los casos autosómicos recesivos, muy raros, los pacientes presentan una hemólisis que amenaza la vida y responden sólo de manera parcial a la esplenectomía.

Por lo general, la enfermedad se descubre en la infancia, manifestada por grados variables de anemia, ictericia y esplenomegalia, o cuando hay una crisis hemolítica secundaria a una enfermedad febril, cuya causa más frecuente es la infección por el parvovirus humano B19, que interrumpe la eritropoyesis y se acompaña de leucopenia y reticulocitopenia en la fase aguda, lo que se conoce como crisis aplásica. La recuperación ocurre entre los 10 y 14 días, con reticulocitosis y trombocitosis. Entre 30 y 50% de los adultos hay el antecedente de ictericia durante la primera semana de vida, aunque el diagnóstico puede ser difícil de establecer en los neonatos debido a que los esferocitos en la sangre periférica son comunes en el recién nacido y la prueba de fragilidad osmótica es poco confiable. La hiperbilirrubinemia se presenta en los primeros dos días de vida, pudiendo ser grave y requerir exanguinotransfusión.

En ocasiones, el paciente refiere haber recibido el diagnóstico de hepatitis de repetición, que corresponde en realidad a ataques hemolíticos con ictericia. El bazo es palpable en 75 a 82% de los casos en niños y adultos. La gravedad de la anemia está relacionada con el tamaño del bazo; los cálculos de pigmento biliar se encuentran en 43 a 85% de los adultos. De igual manera, puede haber anomalías óseas causadas por la expansión de la cavidad medular que en ocasiones provoca alteraciones del esqueleto.

● Pruebas de laboratorio para el diagnóstico

Cuando hay una historia clínica y datos físicos típicos, con esferocitos presentes en la sangre periférica y una prueba de la antiglobulina humana o de Coombs directa negativa, no son necesarias pruebas adicionales de laboratorio para establecer el diagnóstico.

En el cuadro clásico, la anemia es moderada, la concentración media de hemoglobina globular (CMHG) está incrementada, el volumen globular medio (VGM) es por lo común normal o bajo cuando el cuadro es muy grave, y el recuento de reticulocitos se halla entre 5 y 20%. En el frotis de sangre periférica se observan policromatofilia, poiquilocitosis y anisocitosis, con o sin esferocitos, los cuales aparecen sobreteñidos y sin la palidez central del eritrocito normal.

La bilirrubina indirecta se encuentra aumentada y la haptoglobina, una alfa globulina cuya misión es captar la hemo-

globina libre en el plasma, está ausente o en bajas concentraciones. La médula ósea presenta hiperplasia eritroide.

La prueba de fragilidad osmótica es importante para corroborar el diagnóstico de esferocitosis hereditaria, aunque tiene una baja sensibilidad, ya que sólo es positiva en el 66% de pacientes que no han sido esplenectomizados y está también aumentada en la anemia hemolítica autoinmune, el principal diagnóstico diferencial de la esferocitosis hereditaria. Esta prueba mide la esfericidad del glóbulo rojo, ya que la baja relación entre el área de superficie de la membrana y el volumen de la hemoglobina hace que los esferocitos se rompan al entrar pequeñas cantidades de agua cuando se colocan en soluciones hipotónicas. La concentración salina a la que ocurre la hemólisis varía por lo general entre 0.5 y 0.75 g/L, y rara vez comienza a concentraciones de NaCl mayores de 0.8 g/L. En ocasiones se requiere incubar las células por 24 h para hacer evidente el defecto osmótico. Esta prueba también es positiva en la anemia hemolítica autoinmune. En contraste, en la anemia por deficiencia de hierro y la talasemia, la fragilidad osmótica se encuentra disminuida.

En la prueba de autohemólisis, los esferocitos incubados en condiciones estériles a 37°C por 48 h experimentan hemólisis acelerada, en comparación con un testigo normal en las mismas condiciones, que se corrige parcialmente mediante la adición de glucosa y ATP al medio de incubación.

Una prueba de reciente introducción, la de la fijación de eosin-5-maleimida (EMA), se lleva a cabo por citometría de flujo, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 99%. Ésta es la mejor prueba para el diagnóstico de esferocitosis hereditaria, aunque no está ampliamente disponible y es más costosa que la de fragilidad osmótica.

Cuando los resultados de las pruebas de detección anteriores son equívocos o limítrofes, el método preferido para establecer el diagnóstico es el análisis de las proteínas de la membrana eritrocitaria mediante la electroforesis en gel de poliacrilamida, que puede identificar el defecto estructural específico. Sin embargo, esta prueba está disponible sólo en centros de referencia e investigación.

Después de la esplenectomía, la hemoglobina se halla en el intervalo alto normal, y los reticulocitos y la bilirrubina están dentro de los valores de referencia, pero la curva de la fragilidad osmótica continúa siendo anormal. Un efecto adicional de la remoción del bazo es el aumento, algunas veces muy notable, en la cuenta de plaquetas; lo anterior se debe a que normalmente un tercio de las plaquetas se encuentran almacenadas en el bazo.

● Evolución y tratamiento

Ningún dato aislado es característico de la esferocitosis hereditaria, por lo que el diagnóstico depende del conjunto de anomalías clínicas y de laboratorio descrito. No se requiere de transfusión sanguínea, excepto durante las crisis aplásicas. En los casos moderados y graves, para evitar el desarrollo de una crisis megaloblástica se recomienda la terapia con ácido fólico en tabletas, a una dosis de 2.5 mg/día en niños y 5.0 mg/día en el adulto.

Una vez establecido el diagnóstico, en el niño se debe dar seguimiento una vez al año; después de los cinco años de edad, hay que realizar una ecografía de abdomen superior para buscar la presencia de cálculos en la vesícula biliar; en ausencia de síntomas, este examen se debe repetir cada tres a cinco años. Los niños gravemente afectados requieren seguimiento clínico continuo y sobre todo durante infecciones virales, ya que la anemia puede descompensarse. En el adulto con un nuevo diagnóstico y un cuadro leve a moderado, sólo se necesita de la ecografía abdominal para vigilar el desarrollo de cálculos de pigmento biliar.

La esplenectomía, de preferencia por laparoscopia y acompañada de colecistectomía cuando haya cálculos en la vesícula biliar, cura permanentemente la enfermedad, excepto en los casos autosómicos recesivos, en los que sin embargo, sí se puede lograr una notable mejoría, en términos de demandas transfusionales y ataques de hemólisis. La indicación para la esplenectomía debe basarse en la gravedad de los síntomas y en la presencia de complicaciones, como la litiasis biliar, y no sólo en el diagnóstico de esferocitosis hereditaria. La litiasis está presente en 21 a 63% de los casos.

Los cuadros leves no ameritan la esplenectomía, en tanto que el subgrupo de pacientes con ictericia sin cálculos biliares, pero con reticulocitosis importante, se beneficia de la extirpación del bazo. En todos los casos, es recomendable valorar el tamaño del bazo antes de la esplenectomía mediante una ecografía abdominal, lo que ayuda a decidir la vía quirúrgica más apropiada. Una vez que se quita el bazo, el paciente con esferocitosis hereditaria no desarrolla cálculos de pigmento biliar. Es importante señalar que mientras que sólo el 50% de los cálculos de bilirrubina son radioopacos, visibles en la radiografía, el ultrasonido tiene una sensibilidad del 96%.

Después de unos días de la esplenectomía, la hemoglobina aumenta y la ictericia se resuelve, el VGM baja, pero la CMHG permanece alta, al tiempo que aparecen leucocitosis y trombocitosis. Asimismo se observan los cambios esperados después de la extirpación del bazo: presencia de cuerpos de Howell-Jolly, dianocitos, acantocitos, siderocitos y trombocitosis.

A causa de un bien reconocido riesgo de sepsis fulminante por bacterias encapsuladas, sobre todo estreptococos, en pacientes esplenectomizados, es recomendable esperar hasta que el niño tenga seis años de edad para realizar la esplenec-

tomía, previa vacunación contra los distintos serotipos de neumococos. La vacuna se debe repetir cada cinco años. Se deben administrar también las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y meningitis C, si es que no se han aplicado previamente. El riesgo de sepsis es 200 veces mayor en pacientes esplenectomizados que en los que poseen bazo. Por lo anterior, resulta esencial que el paciente en el que se ha extirpado el bazo reciba terapia profiláctica permanente a base de penicilina oral. La esplenectomía no debe realizarse antes de los tres años de edad, pero es preferible antes de los 12 años, es decir, antes que el inicio de la pubertad aumente la demanda sobre la eritropoyesis. La esplenectomía no debe realizarse solamente por el hecho de establecer el diagnóstico, por el contrario, debe tomarse en cuenta la severidad clínica y la presencia o no de complicaciones; la extirpación del bazo está indicada en los cuadros severos, y debe considerarse seriamente en los casos moderados, mientras que probablemente no debe realizarse en los casos leves, sobre todo en ausencia de cálculos biliares.

El fracaso de la esplenectomía sugiere un error en el diagnóstico, la presencia de un bazo accesorio, autotrasplante de tejido esplénico durante la intervención quirúrgica o la presencia de un defecto eritrocítico adicional, como la deficiencia de la cinasa de piruvato.

BIBLIOGRAFÍA

- Gallagher PG, Forget BG.** Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and related disorders. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2001;503.
- Gallagher PG, Lux SE.** Disorders of the erythrocyte membrane. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;560.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Haemolytic anaemias. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). *Essential haematology*. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;57.
- Lux SE.** Defectos hereditarios de la membrana o metabolismo de los eritrocitos. En: Bennett JC, Plum F (eds.). *Cecil Tratado de medicina interna*. 20a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;976.
- Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004;126:455-474.

Deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD)

9

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Antecedentes

Al igual que los defectos estructurales de la membrana, los defectos enzimáticos del eritrocito son heredados. Hay tres deficiencias enzimáticas que con mayor frecuencia causan anemia hemolítica, la de G6PD, la de cinasa de piruvato (PK) y la de la reductasa de la metahemoglobina.

El eritrocito posee dos vías metabólicas principales, una que utiliza glucosa de manera anaerobia, y la segunda que genera glutatión reducido para protegerlo del daño oxidativo. Las alteraciones en la vía de la pentosa-fosfato, la vía de la glucólisis aerobia y en el metabolismo del glutatión producen síndromes hemolíticos que tienen en común la merma de la generación de glutatión reducido y la desnaturalización oxidativa de la hemoglobina, lo que ocasiona estrés oxidativo de los eritrocitos y la producción de hemólisis intravascular.

La deficiencia de G6PD constituye el defecto metabólico del eritrocito más común en el mundo; afecta a 400 millones de personas, aunque sólo una pequeña fracción manifiesta consecuencias clínicas; esta enzima cataliza el primer paso de la glucólisis por la vía de la pentosa-fosfato, cuya función esencial es la reducción de NADP a NADPH, necesario para que el glutatión oxidado pase a su estado reducido, que resulta fundamental para la destoxificación del peróxido de hidrógeno y los peróxidos orgánicos.

La deficiencia de esta enzima también se conoce como fabismo, un estado hemolítico grave inducido por la ingestión de habas. Por otra parte, se conocen más de 400 variantes de la enzima G6PD que difieren respecto a su actividad enzimática, movilidad electroforética, capacidad para utilizar diferentes sustratos análogos, estabilidad al calor y pH óptimo. Se han logrado identificar más de 120 mutaciones afectando la enzima.

El gen de la G6PD se localiza en el cromosoma X, y de este modo su deficiencia se expresa de manera completa en el varón; por lo anterior, las mujeres son heterocigotas y clínicamente normales. Cuando una mujer expresa con toda precisión el defecto se debe a la herencia de dos genes mutantes, un fenómeno raro.

● Clasificación y mecanismos fisiológicos de destrucción eritrocítica en los defectos enzimáticos del eritrocito

Aunque existe una clasificación basada en defectos genéticos, es más aceptada la que se basa en la medición de la actividad enzimática y la repercusión clínica de ésta. Esta clasificación incluye las clases de la número 1 a la número 5, con un grado creciente de actividad de la enzima, de tal manera que en la clase 1 hay menos del 10% de la actividad normal de la G6PD acompañada de una anemia hemolítica crónica, y en la clase 5 la actividad está aumentada. La actividad deficiente puede deberse a factores cuantitativos, cualitativos, o ambos, resultantes de la disminución de la síntesis, la alteración de la actividad catalítica o la reducción de la estabilidad. La variante más conocida, la mediterránea (de la clase 2), parece deberse a una síntesis reducida.

● Aspectos fisiopatológicos

La actividad de la G6PD declina con el tiempo; la enzima normal, G6PD B, tiene una vida media de 62 días; la de la G6PD A es de sólo 13 días, y la de la variante mediterránea de unas cuantas horas, lo que culmina en el envejecimiento metabólico prematuro del eritrocito.

En la deficiencia de G6PD, el eritrocito no puede generar suficiente NADPH ni GSH; este último se requiere para la reducción del peróxido de hidrógeno y los radicales libres generados en pequeña cantidad durante el metabolismo normal del eritrocito, y en grandes cantidades como resultado del metabolismo de ciertos fármacos.

Como consecuencia del agotamiento del glutatión reducido (NADPH), se acumula glutatión oxidado (NADP) en el interior del eritrocito, formando complejos insolubles de globina que se desnaturaliza y forma masas que se fijan a la membrana del mismo. Estas masas constituyen los cuerpos de Heinz, formados por la hemoglobina desnaturalizada, que

al modificar la elasticidad de la membrana impiden que el eritrocito se deforme, lo cual hace que quede atrapado en el bazo y el hígado, de donde son eliminados por los macrófagos. La hemólisis es más probablemente el resultado de la rigidez de la membrana y es sobre todo extravascular, aunque la lesión de la membrana puede ser de tal magnitud que origine crisis de hemólisis intravascular, acompañados de hemoglobinemia y hemoglobinuria.

● Cuadro clínico

Características clínicas y hematológicas

Hay tres síndromes o presentaciones clínicas en la deficiencia de G6PD.

Anemia hemolítica adquirida aguda

En las variantes más comunes, la hemólisis ocurre sólo después de la exposición a oxidantes, con la destrucción repentina de los eritrocitos más viejos iniciada por medicamentos con un alto potencial redox (oxidorreducción) y por ciertas alteraciones metabólicas e infecciosas o incluso por un procedimiento quirúrgico.

El ejemplo clásico lo ilustra la ingestión de primaquina en sujetos con las variantes G6PD A y G6PD mediterránea. Dos a cuatro días después de la ingestión, aparece un cuadro de hemólisis aguda con ictericia, palidez, hemoglobinuria y una disminución de 30 a 40 g/L de Hb. El frotis de sangre periférica muestra la presencia de fragmentos eritrocíticos, microesferocitos y células con aspecto de haber sido mordidas que representan la eliminación reciente de cuerpos de Heinz, los cuales pueden ser demostrados por una tinción supravital del frotis de sangre periférica. A los cinco días, aparece una reticulocitosis que llega a su valor máximo entre el séptimo y el décimo días; el ataque se autolimita a una semana debido a la destrucción de los eritrocitos senescentes y la aparición de neocitos con niveles mayores de G6PD. En la variante mediterránea, la hemólisis es más grave y rápida a causa de su vida media más corta y una mayor población de eritrocitos vulnerables a la lesión.

Hemólisis inducida por infección

Las infecciones son un factor más común que la exposición a fármacos en lo que se refiere a la precipitación de fenómenos hemolíticos. Entre los microorganismos infecciosos que se han implicado están *Salmonella* sp., *E. coli*, el estreptococo hemolítico β y las rickettsias. En sujetos deficientes en G6PD con hepatitis infecciosa la hemólisis es muy grave y se caracteriza por un aumento extremo de la bilirrubina sérica. El mecanismo hemolítico participante en las infecciones se desconoce. Otra causa de anemia hemolítica aguda adquirida es la inducida por la cetoacidosis diabética.

Anemia hemolítica no esferocítica congénita

En algunas variantes de esta deficiencia ocurre hemólisis de por vida sin que haya infección o exposición a medicamentos;

en todos los casos se trata de variantes de la clase 1 con menos de 10% de actividad. La variedad mediterránea rara vez se acompaña de hemólisis crónica.

La anemia y la ictericia aparecen en el periodo neonatal acompañadas de hiperbilirrubinemia que puede necesitar exanguinotransfusión; la hemólisis ocurre sin que haya factores precipitantes. En la infancia, pueden aparecer crisis aplásicas vinculadas con ataques febriles; la ingestión de habas exacerba el cuadro hemolítico.

La hemólisis puede ser compensada, ya que por lo general la Hb es de 8 a 10 g/L. Los reticulocitos varían entre 4 y 35%, más a menudo entre 1 y 15%, y el volumen globular medio (VGM) es alto de manera proporcional. La vida media del eritrocito es de dos a 17 días, y la esplenectomía no ofrece beneficio alguno.

Fabismo

En sujetos con la variante mediterránea de la G6PD, el consumo de habas es tóxico y potencialmente mortal; ocurre de manera más común en varones entre uno y cinco años de edad con síntomas de hemólisis intravascular aguda. Se presenta 5 a 24 h después de la ingestión, acompañada de cefalea, náuseas, dolor de espalda, escalofríos y fiebre; luego de tres o cuatro días se inicia una recuperación lenta y progresiva.

Una característica del fabismo es su cambiante variación en el grado de afección entre miembros de la misma familia e incluso en el mismo individuo en ataques diferentes, sin que haya una explicación convincente de tal comportamiento impredecible.

● Diagnóstico

Debido a su prevalencia, la deficiencia de G6PD ocupa un lugar importante en el diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas no inmunitarias. Por lo común, se supone su existencia durante o después de una infección o la exposición a un medicamento sospechoso.

Dado que los eritrocitos más viejos tienen una menor actividad de la enzima, son los que de un modo preferente se destruyen. Por esta razón, se requiere una espera de cuando menos ocho semanas para realizar las pruebas de laboratorio de manera confiable, ya que los niveles enzimáticos más altos de los eritrocitos jóvenes y los reticulocitos podrían dar un resultado equivocadamente negativo.

Pruebas de búsqueda de deficiencia de G6PD

Estos exámenes detectan razonablemente bien al varón afectado, pero muestran sensibilidad variable en cuanto al diagnóstico del estado heterocigoto. La prueba de la mancha fluorescente es la más sencilla, confiable y sensible; se basa en la fluorescencia del NADPH cuando éste se expone a la luz ultravioleta, lo que indica que la actividad de la enzima está presente, y por tanto la prueba es negativa para el diagnóstico de deficiencia de G6PD.

● Cuadro 9-1

Fármacos asociados con mayor frecuencia a hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD

Primaquina
Fenacetina
Ácido acetilsalicílico
Sulfamidas
Ácido nalidíxico
Dapsona
Nitrofurantoína
Fenilhidrazina

Prueba de reducción de la metahemoglobina

Detecta la generación de NADPH por la G6PD de manera indirecta.

Prueba de cianuro ascorbato

En ausencia de la G6PD, el peróxido generado por la interacción del ascorbato con la Hb ataca a la Hb, formándose un pigmento de color pardo. Esta prueba puede usarse para la detección del estado heterocigoto, aunque también resulta positiva en la deficiencia de la cinasa de piruvato.

● Tratamiento

Consiste principalmente en evitar la exposición a fármacos que precipitan la hemólisis (cuadro 9-1). Las mujeres heterocigotas embarazadas o lactando también deben evitar este tipo de medicamentos, debido a que algunos se excretan por la leche o pueden llegar a la circulación fetal. La transfusión es innecesaria, a menos que el cuadro hemolítico esté relacionado con una crisis aplásica. La anemia hemolítica no esferocítica congénita puede requerir exanguinotransfusión durante la primera semana de vida para evitar la aparición de kernicterus; la esplenectomía no ofrece beneficio alguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Beutler E.** Disorders of red cells resulting from enzyme abnormalities. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ et al. (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;603-631.
- Cappellini MD, Fiorelli G.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 2008;371:64-74.
- Luzzatto L.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;721.
- Roper D, Layton M, Bain BJ.** Investigation of the hereditary haemolytic anaemias: membrane and enzyme abnormalities. En: Lewis SM, Bain BJ, Bates L (eds.) *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;167.

Drepanocitosis

10

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Descripción de la hemoglobina normal y las hemoglobinopatías

La hemoglobina (Hb) humana normal está formada por dos pares de cadenas de globina, cada una de las cuales tiene unido un grupo hem. En los individuos sanos hay siete diferentes cadenas de globina, de las cuales cuatro son embrionarias o transitorias: Hb Gower 1 y 2; Hb Portland 1 y 2. La hemoglobina fetal es la que predomina durante la vida fetal y hasta el nacimiento; luego representa sólo 0.5 a 0.8%. La Hb A es la principal hemoglobina en el adulto, ya que constituye 96 a 98% de la hemoglobina sintetizada; la Hb A2 comprende el 1.5 a 3.2% restante. Las hemoglobinopatías constituyen un conjunto de alteraciones estructurales de la molécula de hemoglobina secundarias a mutaciones genéticas que afectan sólo una de las bases, en ocasiones dos o más, de los codones que codifican los aminoácidos en las cadenas de globina.

● Antecedentes, bases moleculares y aspectos fisiopatológicos

El primero en identificar las células falciformes fue James Herrick, en un estudiante de medicina de la isla de Grenada; después, Linus Pauling demostró la movilidad electroforética anormal de la Hb S, en tanto que Vernon Ingram descubrió que la enfermedad se debía a la sustitución de un solo aminoácido en la molécula de la hemoglobina, cuya estructura fue descifrada por Max Perutz; Perutz también elucidó las bases moleculares de su función; la observación de Janet Watson de que los síntomas se manifestaban en los lactantes afectados sólo después que la concentración de la hemoglobina fetal ha caído ayudó al entendimiento de la enfermedad.

La drepanocitosis o anemia de células falciformes se debe a la producción de una hemoglobina mutante (Hb S), que es el resultado del reemplazo de la adenina por la timina en el codón del DNA (GTG en lugar de GAG) que codifica el ácido glutámico, en la posición 6 de la cadena β de la globina, lo que causa que este aminoácido sea sustituido por valina. Este cambio permite que la Hb S polimerice fácilmente. El gen de la drepanocitosis concede una ventaja genética: pro-

tege al portador heterocigoto de sufrir el cuadro de paludismo endémico causado por *Plasmodium falciparum*.

El término enfermedad de células falciformes denota todos los genotipos que contienen al menos un gen drepanocítico, en que la Hb S constituye al menos el 50% de la Hb del individuo. La anemia drepanocítica se debe al estado homocigoto, Hb SS. El fenotipo que da como resultado esta anemia es multigénico, ya que es consecuencia de la mutación descrita a la que se agrega la acción de muchos otros genes denominados pleiotrópicos, o genes efectores secundarios. Además, interactúan genes modificadores o epistáticos, como la presencia simultánea de la alfaalasemia, que aminora la gravedad de la drepanocitosis al disminuir la concentración media de hemoglobina corpuscular, el número de células densas y la tasa de hemólisis.

Este cambio produce el fenómeno de polimerización (*sickling*) de la hemoglobina desoxigenada, al permitir que la valina se acople a sitios complementarios en las cadenas de globina adyacentes. La polimerización de la hemoglobina S es el fenómeno primario indispensable en la patogenia molecular de la drepanocitosis y depende de la concentración de Hb S, el grado de desoxigenación celular, el pH y la concentración intracelular de Hb fetal (Hb F). Las moléculas de Hb S desoxigenada tienen entonces una gran tendencia a agregar, aunque el proceso es reversible. La polimerización y la despolimerización repetidas originan una polimerización irreversible, que hace que los eritrocitos adopten la forma característica de hoz o media luna en el frotis de sangre periférica; lo anterior interfiere con una propiedad esencial del eritrocito: su deformabilidad. La Hb S libera el oxígeno que transporta con más facilidad que la Hb A, lo que se refleja en la desviación de la curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina a la derecha. Los drepanocitos después son atrapados de manera predominante en el bajo flujo del lado venular de la microcirculación. Los demás sucesos que precipitan la vasooclusión son la adherencia de los eritrocitos, sobre todo reticulocitos y glóbulos rojos poco deformables, al endotelio de las vénulas poscapilares, al que también se adhieren los leucocitos, que forman complejos heterocelulares al adherirse a los drepanocitos. La obstrucción a este nivel

produce hipoxia local, aumento de la formación de polímeros de Hb S y extensión de la obstrucción a los vasos adyacentes. La migración de los neutrófilos a través del endotelio y la alteración del tono vasomotor secundaria a una mala regulación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico, contribuyen a este fenómeno. A lo anterior se suma una regulación anormal de la homeostasia catiónica, que conduce a la formación de células drepanocíticas densas y a la polimerización irreversible de las mismas, secundaria al daño grave de la membrana eritrocítica, que lleva a una hemólisis acelerada.

Un factor muy importante en la fisiopatología de la drepanocitosis lo constituye la presencia de una doble capa de lípidos disfuncional en el glóbulo rojo, con pérdida de la asimetría normal en los fosfolípidos de membrana, sobre todo la presencia de fosfatidilserina, normalmente del lado citoplásmico, en el lado externo de la misma.

● Factores que influyen en la polimerización de la Hb S

Todos los factores que conducen a la disminución del tránsito de los drepanocitos por la microcirculación, como el aumento de la adherencia del glóbulo rojo al endotelio, la deshidratación del eritrocito y la desregulación vasomotora, desempeñan un papel muy importante en el inicio de los fenómenos vasooclusivos, al igual que los siguientes:

Concentración de Hb S en el eritrocito

Los individuos portadores de Hb S (rasgo drepanocítico) tienen menos del 50% de Hb S (entre 25 y 40%); el resto es Hb normal adulta o A. Desde el punto de vista clínico, los portadores son asintomáticos y los eritrocitos tienen un aspecto normal en el frotis de sangre periférica (FSP); la hematuria es el síntoma más común, debido tal vez a microinfartos de las papilas renales.

Desoxigenación

Es el factor más importante para precipitar la polimerización de los eritrocitos y varía con el porcentaje de Hb S presente; con la anemia drepanocítica, la polimerización se inicia a una tensión de oxígeno de 40 mmHg.

- Estasis vascular, mayor en los sinusoides esplénicos.
- Temperatura. Las temperaturas bajas ocasionan vasoconstricción y mayor polimerización.
- Concentración de hemoglobina corpuscular alta.

Infecciones

Las moléculas proinflamatorias inducen la activación del canal de Gardos, lo que puede explicar la asociación entre inflamación, vasooclusión y hemólisis acelerada.

Herencia

Los pacientes con anemia drepanocítica son homocigotos en cuanto al gen respectivo y por tanto heredaron un gen anormal de cada uno de los progenitores. Por otra parte, existe un efecto protector de la Hb S contra la infección por el protozoo parásito *Plasmodium falciparum*, quizá por la destrucción preferencial de los eritrocitos parasitados.

● Cuadro clínico y diagnóstico

El neonato está protegido durante ocho a 10 semanas por el alto porcentaje de Hb fetal presente. Es importante notar que 33% de los pacientes cursan asintomáticos. El cuadro clínico es el de un individuo estable por largos periodos, los cuales se interrumpen por crisis de las siguientes clases:

Crisis de infarto

Es patognomónica y la más común. Provocada por la obstrucción de los vasos sanguíneos por los drepanocitos rígidos, causa hipoxia y muerte hística; es más frecuente en huesos, tórax y abdomen. Hay oclusión microvascular en la médula ósea, causando necrosis de la misma, sobre todo en los huesos largos, costillas, esternón, cuerpos vertebrales y pelvis. La oclusión de los vasos mesentéricos puede semejar un cuadro de abdomen agudo. El bazo es tan repetidamente afectado que a los seis u ocho años de edad el paciente se halla "autoesplenectomizado", lo que se puede reflejar en la presencia de eritrocitos, conteniendo los cuerpos de Howell-Jolly en la sangre periférica.

Crisis aplásica

Con mucha frecuencia tiene su origen en infecciones virales, principalmente la debida al parvovirus humano B19, que es citotóxico para los precursores eritroides, causando una reticulocitopenia de siete a 10 días de duración.

Crisis megaloblástica

Es causada por el agotamiento de folatos al final del embarazo.

Crisis de secuestro esplénico

Ocurre en la infancia temprana y se debe a un repentino atrapamiento masivo de eritrocitos en el bazo. La cantidad de Hb es menor de 6 g/dl y su disminución es de 2 a 3 g o más con respecto al valor basal, acompañada de esplenomegalia, reticulocitosis y en ocasiones por trombocitopenia.

Crisis hemolítica

Se debe a un aumento en la tasa de hemólisis por diferentes razones.

Hay un numeroso grupo adicional de manifestaciones clínicas, como el síndrome torácico agudo, cuya repetición predispone a la hipertensión pulmonar; entre otras causas, están las infecciones diversas y la embolia grasa, posterior

a la necrosis de la médula ósea. La infección por parvovirus B19 causa una forma particularmente grave de esta complicación.

El crecimiento de los niños afectados es más lento. Hay engrosamiento de los huesos a expensas de la cavidad medular, dactilitis y daño en la médula renal con pérdida de la capacidad de concentración. Cuando se presenta priapismo puede requerir descompresión quirúrgica, que resulta en impotencia. El priapismo es un defecto en la etapa de detumescencia del pene en la que participan la liberación de neurotransmisores contráctiles, obstrucción en el drenaje venular y la relajación prolongada del músculo liso intracavernoso. Los ataques repetidos y graves, así como la necesidad de descompresión quirúrgica pueden conducir a impotencia en el varón afectado. La esplenomegalia se manifiesta antes que la autoesplenectomía; la ictericia y la hepatomegalia son comunes. En el tórax se puede presentar el "síndrome torácico agudo"; en el ojo hay daño a la vasculatura retiniana que puede dar origen a infarto de la retina y desprendimiento posterior de ésta. Debido a la asplenia funcional, las infecciones resultan ser más frecuentes, siendo la neumonía por neumococo la infección predominante; la osteomielitis es relativamente común y es causada por *Salmonella*.

Mención aparte merecen los accidentes cerebrovasculares, usualmente por infarto cerebral en la infancia; además, hay infartos cerebrales silenciosos, que causan déficit cognitivo.

Las pacientes embarazadas con drepanocitosis resultan más afectadas por pielonefritis, infartos pulmonares, neumonía, hemorragia preparto, prematurez y muerte fetal.

● Datos de laboratorio

En el frotis de sangre periférica se observan drepanocitos (células en forma de hoz o media luna), dianocitos y, si existe atrofia esplénica, cuerpos de Howell-Jolly, que corresponden a restos del núcleo. La concentración de hemoglobina se encuentra por lo general entre 6 y 9 g/dl, con anemia normocítica normocrómica, aumento de la bilirrubina indirecta, reticulocitosis y aumento de la IgA. El diagnóstico se basa en la inducción de drepanocitos por hipoxia o metabisulfito de sodio, o por ambos, y de manera más precisa mediante la electroforesis de hemoglobina a pH alcalino; esta técnica demuestra la presencia de Hb S, la cual se mueve lentamente, atrás de la Hb A. También se encuentra Hb F, que constituye entre el 5 y 15% de la hemoglobina total. Hoy en día hay métodos que usan anticuerpos monoclonales contra la Hb S y contra la Hb A, que permiten diferenciar además entre homocigotos y heterocigotos. Los anticuerpos se dirigen contra el aminoácido en la posición 6 de la cadena β . El diagnóstico prenatal se basa en técnicas de secuenciación y amplificación del DNA, a partir de una muestra de las vellosidades coriónicas, obtenida por biopsia en el primer trimestre del embarazo y sometida a amplificación del DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa, o en el segundo trimestre del embarazo estudiando el líquido amniótico. También se puede hacer el diagnóstico en los eritrocitos fetales cuando se encuentran circulando en la madre.

Cabe mencionar el importante papel pronóstico de los leucocitos, ya que un recuento alto en la biometría hemática predice la gravedad y mortalidad en la drepanocitosis, en tanto que un recuento inicial alto es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del síndrome torácico agudo y el infarto cerebral. Lo anterior se debe a que el tamaño, grado de rigidez y la adhesividad de los leucocitos son determinantes mayores en el flujo sanguíneo microvascular. Es interesante notar que las plaquetas no parecen tener un papel trascendente en el desarrollo de ataques vasooclusivos agudos.

● Tratamiento

Consiste principalmente en evitar los factores que desencadenan las crisis, como deshidratación, infecciones, anoxia, estasis circulatoria y exposición prolongada al frío. Se deben administrar las vacunas para generar una respuesta inmune adecuada contra neumococos, meningococos y *Haemophilus influenzae*, bacterias que pueden causar mayores problemas debido a la asplenia funcional o anatómica. La administración profiláctica de penicilina oral debe ser continua, una vez que el bazo deja de ser funcional. La hidroxiurea es un citotóxico y citorreductor que actúa en la fase de síntesis (S) del ciclo celular, incrementa la concentración de hemoglobina F, regula la adhesividad del eritrocito y aumenta el óxido nítrico. En los pacientes que responden a la terapia con este fármaco, se incrementa el número de eritrocitos conteniendo Hb F, así como la cantidad de Hb F por célula, en tanto que el número de glóbulos rojos densos y de reticulocitos asociados a crisis vasooclusivas disminuye, mejorando la supervivencia del eritrocito en general. La hidroxiurea disminuye la frecuencia de crisis dolorosas, síndrome torácico agudo, número de hospitalizaciones y la necesidad de transfusión sanguínea. A largo plazo, los pacientes tratados con hidroxiurea tienen una menor mortalidad. Sin embargo, una buena parte de los pacientes no responde a este fármaco, que puede resultar carcinógeno, leucemógeno, o ambas cosas, en el largo plazo. Los efectos de la hidroxiurea en el feto se desconocen.

No existe entonces un tratamiento específico y la atención depende del cuadro clínico, aunque se ha utilizado el trasplante de médula ósea. Un número grande de antipolimerizantes se ha usado sin éxito definitivo. La exanguinotransfusión de urgencia es una opción cuando hay daño neurológico, crisis dolorosas o de secuestro repetidas.

Los tratamientos que están siendo actualmente valorados incluyen el óxido nítrico, que induce relajación del músculo liso en la pared vascular y vasodilatación; para este efecto, se ha administrado por vía oral el precursor del óxido nítrico, la L-arginina. Otros agentes en estudio son los bloqueadores de los canales de iones y las sustancias antiadhesivas y antiinflamatorias.

Rasgo de células falciformes

Es el estado de portador (heterocigoto) para el gen de la drepanocitosis; es autosómico dominante; no se acompaña de anomalías clínicas, y la vida media de los eritrocitos es

normal. Se diagnostica mediante una electroforesis de Hb que demuestra la presencia de Hb S, moviéndose detrás de la Hb A. La Hb S siempre es menor en cantidad que la Hb A.

BIBLIOGRAFÍA

- Beutler E.** Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ et al. (eds.). Williams Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;667-700.
- Beutler E.** The sickle cell diseases and related disorders. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TL (eds.). Williams Hematology. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2001;581.
- Dover GJ, Platt OS.** Sickle cell disease. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). Hematology of infancy and childhood. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;790.
- Embury SH.** Anemia de células falciformes y hemoglobinopatías relacionadas. En: Bennett JC, Plum F (eds.). Cecil Tratado de medicina interna. 20a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;1013.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Genetic disorders of haemoglobin. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). Essential haematology. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;71 .
- Stuart MJ, Nagel R.** Sickle cell disease. Lancet, 2004;364:1343-1360.

Talasemias

11

Dr. Guillermo Ruiz Reyes

● Conceptos básicos

Hay dos formas hereditarias de trastornos moleculares de la hemoglobina capaces de provocar anemia: las anomalías estructurales (hemoglobinopatías) y las talasemias. Estas últimas son anomalías cuantitativas en la síntesis de las diferentes cadenas que integran la hemoglobina. Dicho de otro modo, las hemoglobinas anormales son el resultado de la eliminación, adición o sustitución de uno o más aminoácidos por otro u otros en las cadenas polipeptídicas que las componen, o de la fusión de éstas. Las talasemias conservan la composición estructural de la molécula de la hemoglobina, pero existe una síntesis defectuosa de las cadenas globínicas del tetrámero de la hemoglobina.

Las talasemias se clasifican según el nombre, o nombres, de la cadena, o cadenas, de globina cuya síntesis se encuentra disminuida. De este modo, hay talasemias α , β , δ , δ/β y $\gamma/\delta/\beta$. Se admite que una variante estructural de la hemoglobina, la hemoglobina Lepore, es una forma de talasemia δ/β y que la hemoglobina *Constant Spring* se relaciona con la talasemia α , por lo que esas variantes se incluyen dentro de los síndromes talasémicos. Existe también un grupo no bien definido de alteraciones hereditarias de la hemoglobina que se caracteriza por la producción de hemoglobina fetal en la edad adulta, que se conoce como “persistencia hereditaria de hemoglobina fetal” (PHHF), que se considera como una forma atenuada de talasemia.

Los términos talasemia “mayor”, “menor”, “intermedia” y “mínima” se utilizan para indicar la gravedad clínica, y no necesariamente su carácter hereditario homocigoto y heterocigoto. Es recomendable, a fin de evitar confusiones, utilizar estos últimos términos para designar su importancia clínica. Para fines prácticos, los síndromes talasémicos se subdividen en dos principales categorías: talasemias α y talasemias β según la cadena de globina que se encuentre afectada.

● Talasemias α

Son relativamente frecuentes en muchas partes del mundo. Las formas graves se encuentran en el sudeste de Asia y en China y Filipinas, pero también se observan formas clínica-

mente moderadas en las personas con ancestros africanos y en habitantes de las costas del Mediterráneo.

En condiciones normales se heredan cuatro genes α , dos de cada uno de los padres. La talasemia α resulta de la eliminación de uno o más de estos genes. La gravedad del padecimiento está relacionada de manera directa con el número de genes con eliminación, y la gravedad de los síndromes talasémicos α oscila entre un gen eliminado, que no determina enfermedad, y la eliminación de todos los cuatro genes. Esta última es letal y es causa frecuente de abortos. La hemoglobina fetal de los eritrocitos en estos casos está compuesta de modo íntegro por tetrámeros de cadena γ , y se le ha designado hemoglobina “Bart”. Como esta variante de la hemoglobina se combina ávidamente con el oxígeno, éste no puede ser liberado a los tejidos y provoca la muerte por hidropesía fetal, que se manifiesta por hipoxia intrauterina grave, edema, palidez y hepatoesplenomegalia.

Los diversos genotipos de talasemia α y la forma clínica que determinan se describen en el cuadro 11-1.

● Cuadro 11-1

Genotipos de talasemia α y forma clínica que provocan

Fenotipo	Porcentaje de globina α	Núm. de genes funcionales de cadena α y genotipo	Datos hematológicos
Normal	100	4:AA/AA	Normal
Portador silencioso	75	3:-A/AA	Normal
Tasa de talasemia α	50	2:-A/-A o --/AA	Anemia microcítica e hipocrómica moderada
Enfermedad por Hb H	25	1:-A/--	Anemia hemolítica
Hidropesía fetal	0	0:--/--	Aborto, anemia grave fetal

-, delección o ausencia de cadena alfa; --, ambos genes delecionados en el locus.

Cuando se encuentra presente un solo gen funcional de cadena α , la enfermedad es menos grave y se conoce como "enfermedad por Hb H". Al nacer están presentes tanto la hemoglobina fetal como la Bart. Desde la infancia posterior hasta la edad adulta, debido a que la cadena β sintetizada de la globina reemplaza a la hemoglobina fetal, es posible detectar la hemoglobina H mediante la electroforesis de la hemoglobina. Este síndrome se vincula con anemia hemolítica crónica moderadamente grave.

Cuando se encuentran presentes dos genes α normales se observa anemia microcítica moderada, designada como talasemia α menor. En esta última no se aprecian anomalías electroforéticas de la hemoglobina y a menudo el diagnóstico se establece por exclusión de otras causas de anemia. La presencia de tres cadenas normales α no determina anomalía alguna clínicamente detectable.

En lo que respecta a México, no hay información suficiente sobre la frecuencia de la talasemia α , cuyo diagnóstico de certidumbre requiere tecnología no siempre disponible. Sin embargo, los datos de que se dispone por ahora hacen pensar que es menos frecuente que la talasemia β y que se debe sospechar su presencia en los casos de anemia microcítica hipocrómica, en la que los parámetros de hierro y de la fracción A2 de la hemoglobina se hallan dentro de límites normales.

● Talasemia β

Se considera como el trastorno genético más frecuente, ya que el 3% de la población mundial es portadora de esta anomalía particularmente común en Italia y Grecia. Su más alta prevalencia se encuentra en Cerdeña (34%), en la región del río Po cercana a Ferrara (20%) y en Sicilia (10%). En otras partes del mundo, como África, el Oriente Medio, el subcontinente de India, Birmania y el sudeste de Asia, el número de portadores es también alto. En la República Mexicana, la prevalencia de portadores no debe considerarse como poco frecuente. Se han identificado grupos de población con alta prevalencia de talasemia β , como Tamiahua (15%), y la investigación prospectiva de hemoglobinas anormales en 871 sujetos, efectuada durante 20 años en los Laboratorios Clínicos de Puebla, con muestras de sangre referidas de diversas partes del país, muestra que la prevalencia de talasemia β heterocigota y de sus combinaciones con otras variantes de la hemoglobina ocupa el 70.9% de todas las anomalías de la hemoglobina (cuadro 11-2). En investigaciones similares realizadas en otras partes de la República Mexicana se obtienen resultados similares.

La información anterior permite afirmar que la talasemia β no es poco frecuente en México, como durante mucho tiempo se pensó, y que en las personas con eritrocitos microcíticos hipocrómicos, con o sin anemia, es aconsejable investigar inicialmente deficiencia de hierro y, en caso de excluirse esta causa, ha de investigarse la talasemia β cuantificando la fracción A2 de la hemoglobina.

La deficiente producción de las cadenas β de la hemoglobina a causa de la ausencia o reducción de su síntesis, por su gran polimorfismo genético, determina que la expresión

● Cuadro 11-2

Hemoglobinas anormales detectadas en 871 personas entre 2932 estudiadas en los "laboratorios clínicos de Puebla", de septiembre de 1987 a enero de 2008

Alteración	Número	%
Talasemia β		
Heterocigotos	603	
Homocigotos	4	
Talasemia α		
Eliminación $-\alpha 3.7$		
Heterocigotos	8	
Homocigotos	2	
Eliminaciones $-\alpha 2$ Hp H		
Talasemias compuestas		
Hb S/talasemia β	25	
Hb S/talasemia β /PHHF	1	
Talasemia δ/β	1	3.1
Hemoglobina S		
Heterocigotos	119	
Homocigotos	89	
Hb SC		
Hb SD Los Ángeles	1	24.5
Otras hemoglobinas		
Hb CC	1	
Hb AC	3	
Hb G San José	1	
Hb I Filadelfia	1	
Hb Lepore Washington-Boston	1	
Hb "rápida"	25.2	
Hb D Los Ángeles	26.2	
Hb Habana	27.1	27.14
Total	28.871	28.100

clínica de la enfermedad varíe desde un cuadro clínico y hematológico prácticamente asintomático (rasgo talasémico) hasta formas clínicas graves, con anemia acentuada, sobrecarga de hierro y muerte antes de la edad adulta, como ocurre con la talasemia mayor o anemia de Cooley.

Las también llamadas formas "intermedia" y "menor" de talasemias β heterocigotas casi siempre son asintomáticas y pueden cursar o no con anemia leve. No resulta raro que se descubran en un estudio hematológico sistemático, utilizando los parámetros descritos en el cuadro 11-3, y suelen confundirse con anemias ferropénicas, con las que guardan semejanza y de las que deben distinguirse para no incurrir en ferroterapias innecesarias. La confusión con las anemias secundarias a la deficiencia de hierro deriva de que también son microcíticas (volumen globular medio de 60 a 70 fl) e hipocrómicas

● **Cuadro 11-3**

Estudios de laboratorio para distinguir las deficiencias de hierro y las talasemias β heterocigotas

	Amplitud en la distribución eritrocítica (RDW)	Ferritina sérica	Hierro sérico	ST	PPZ	Hb A ₂
Talasemia A	N	N o E	N	N	N	N
Talasemia B	N	N o E	N	N	N	E o N
Deficiencia de Fe	E	B	B	E	E	N

ST = saturación de transferrina; PPZ = protoporfirina cinc de los eritrocitos; Hb A₂ = hemoglobina A₂; N = normal; E = elevado[a]; B = bajo[a].

(hemoglobina corpuscular media de 27 a 34 pg). La cantidad de Hb A₂ por lo general se encuentra aumentada, debido al exceso de cadenas α combinadas con cadenas δ . El incremento moderado de Hb F se observa también en el 30% de pacientes con talasemia β .

Cuando dos genes talasémicos se heredan (talasemia homocigota o anemia de Cooley), el cuadro clínico es muy grave. Se inicia en los primeros meses de la vida con anemia grave que requiere transfusiones frecuentes. A los tres años, la hepatomegalia es variable y la esplenomegalia de naturaleza gigante es frecuente. Esta última cursa con citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia) por hiperesplenismo. Desde el punto de vista clínico, se observan alteraciones óseas en el cráneo, que incluyen deformación de la cara. El estudio radiográfico del cráneo muestra ensanchamiento del diploe y abundantes estrías verticales, trastorno que se conoce como “cráneo en cepillo”. Asimismo, hay retraso del crecimiento corporal. Como consecuencia de las múltiples transfusiones practicadas a estos pacientes, hay un exceso de hierro que causa hemocromatosis y sus secuelas: cirrosis hepática, diabetes y miocardiopatía, que habitualmente causan la muerte antes de los 25 años.

En la biometría hemática se observan alteraciones en la serie eritrocítica, que incluyen eritrocitos de forma y tamaño muy diversos. Predomina la microcitosis con hipocromía y se encuentran eritrocitos “en blanco de tiro” (dianocitos), normoblastos y punteado basófilo.

La electroforesis de la hemoglobina muestra aumentos marcados de Hb F, que oscilan entre 30 y 100%, con Hb A₂ baja, normal o alta. Los niveles de deshidrogenasa láctica, haptoglobina sérica y bilirrubina no conjugada son compatibles con un proceso hemolítico. Cuando las Hb F aparecen en niveles bajos se puede distinguir la talasemia mayor de la PHHF porque en la primera la distribución intraeritrocítica de Hb F es heterogénea y en la segunda homogénea.

Otra forma de talasemia, la “talasemia δ ”, se relaciona con la supresión de la síntesis de las cadenas δ y β de la hemoglobina. Estos trastornos clínicamente son semejantes a las talasemias β . Los llamados “síndromes Lepore”, a menudo clasificados en este grupo, son causados por una hemoglobina mutante llamada Hb Lepore, que resulta de una mutación

cruzada que da origen a una cadena híbrida de globina integrada por una cadena δ parcial y otra cadena β parcial. Esta anomalía es detectable mediante electroforesis o cromatografía líquida de alta resolución.

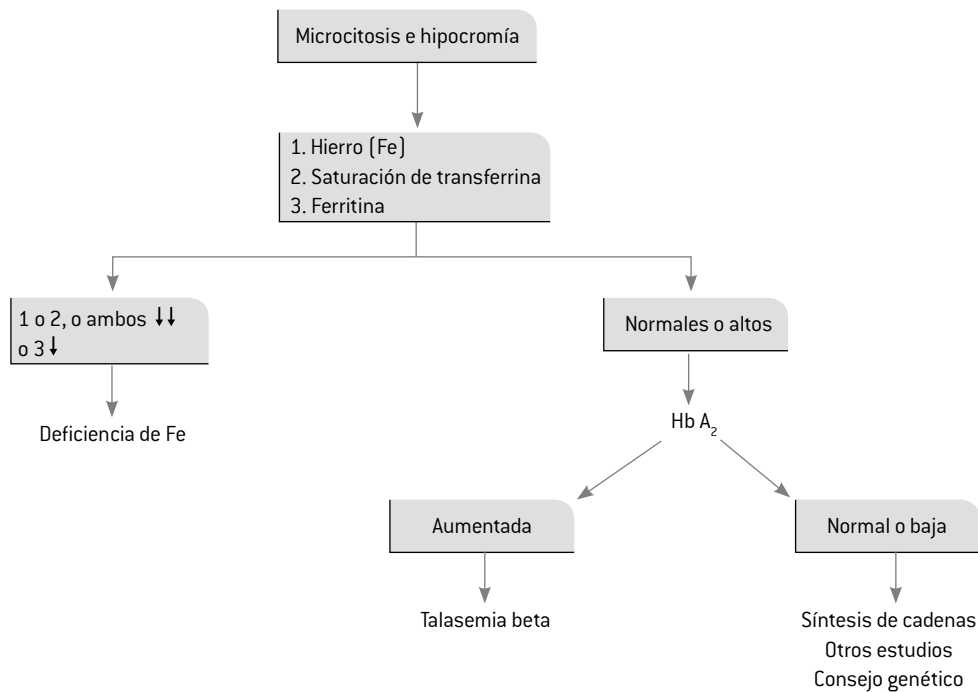
La transfusión de concentrados de glóbulos rojos, como única medida terapéutica práctica disponible para el tratamiento de esta enfermedad, debe acompañarse de sustancias quelantes de hierro, como desferrioxamina, para mejorar la sobrecarga de hierro. En los últimos años se han propuesto algunos tratamientos promisorios, como la reactivación de la expresión del gen de las cadenas γ , la terapia génica y el trasplante de médula ósea.

En la práctica diaria, es importante establecer la distinción entre anemia por deficiencia de hierro y la talasemia β heterocigota. El médico debe hacerlo en los pacientes con microcitosis e hipocromía y tomar en cuenta que los parámetros mencionados no son sinónimos de deficiencia de hierro.

En el diagrama de la figura 11-1 se resume el método aconsejable de utilizar algunos parámetros del hierro, como el hierro sérico, su capacidad de fijación, el índice de saturación de la transferrina, la ferritina del suero y la protoporfirina cinc de los eritrocitos (PPZ), para descartar o ratificar la deficiencia de hierro y, en caso de que ésta no se demuestre, cuantificar la fracción A₂ de la hemoglobina y, de encontrar sus valores de referencia incrementados, establecer el diagnóstico de talasemia β heterocigota.

En la talasemia β heterocigota, el diagnóstico se confirma al hallar aumento de la Hb A₂. Sin embargo, en ocasiones el diagnóstico no es tan sencillo, pues en estos pacientes no siempre se observa incrementada la fracción A₂ de la hemoglobina debido a que el individuo tiene alguna forma poco frecuente de talasemia δ - β , que no cursa con aumento de Hb A₂, o padece deficiencia secundaria de hierro, lo que impide el incremento de esta fracción de la hemoglobina. En los últimos años, los modernos equipos automatizados de hematología han facilitado la distinción de la deficiencia de hierro y las talasemias, al proporcionar parámetros muy exactos del tamaño de los eritrocitos y elaborar histogramas de volumen, como es el caso de la amplitud de distribución o RDW (siglas en inglés de *red blood cell distribution width*). Este índice es un equivalente numérico de anisocitosis, pero con la ventaja de ser independiente de la apreciación personal del observador y cuyos valores de referencia oscilan entre 11.6 y 14.8%. Se utiliza para distinguir las talasemias, con RDW dentro de los límites normales o ligeramente aumentados, de las anemias por deficiencia de hierro con valores más altos.

Como no hay tratamiento para los estados heterocigotos de talasemia β , que por otra parte rara vez causan limitaciones, el médico debe convencer al paciente de que cualquier tratamiento es innecesario e insistir en que la administración de hierro, en particular sus formas parenterales, además de ineficaces pueden resultar dañinas. El médico ha de comentar las implicaciones genéticas con estas personas y aconsejar el estudio de otros miembros de la familia para descubrir portadores adicionales. El consejo genético entre parejas portadoras se debe orientar a evitar la descendencia de homocigotos.



● **Figura 11-1**

Método para destacar o ratificar la deficiencia de hierro y establecer el diagnóstico de talasemia β .

BIBLIOGRAFÍA

- Economou EP, Antonarakis SE, Dowling CC, Ibarra B, De la Mora E, Kasasian HH.** Molecular heterogeneity beta-thalassemia in mestizo mexicans. *Genomics*, 1991;11:474.
- Ibarra B, Franco GE, De la Mora E, Sánchez CJ, Castro Félix LP, Vázquez VV, Cantú JM.** Identificación de 2 genes distintos de talasemia beta en una familia mexicana. *Rev Invest Clín Méx*, 1984;36:357-359.
- Ibarra B, Perea FJ, Villalobos AAR.** Alelos talasémicos en pacientes mestizos mexicanos. *Rev Invest Clín (Méx)*, 1995;47:127-131.
- Ibarra B, Vaca G, De la Mora E, Romero F, Aguilar LJC, Mejía A, Esparza MA, Pérez G, Ornelas ML, Cantli JM.** Genetic heterogeneity of thalassemias in mexican mestizo patients with hemolytic anemia. *Hum Hered*, 1988;38:95-100.
- Ibarra B, Vaca G, Franco GE, García CD, De la Mora E, Castro FLP, Martínez OLC, Cantú JM, Wilson JB, Lam H, Gravely ME, Huisman THJ.** Abnormal hemoglobins in northwestern Mexico. *Acta Anthropogenet*, 1982;6:217-223.
- Reyes CG, Hernández Acasiete M, Ruiz RG.** Identificación de un foco de talasemia beta en Tamiagua, Ver. *Rev Invest Clín (Méx)*, 1990;42:189-192.
- Reyes NV, Garcés EJ, Jorge S, Kimura E, Ferreira CF, Sonati MF, Ruiz RG.** Molecular characterization of alpha-thalassemia in a mexican population. *Rev Invest Clín (Méx)*, 2006;58:234-236.
- Ruiz AJG, López MB, Ruiz RG.** Heterozygous β -thalasemia: not infrequent in Mexico. *Arch Med Research*, 2001;32:293-295.
- Ruiz RG.** Hemoglobinas anormales y talasemias en la República Mexicana. *Rev Invest Clín (Méx)*, 1998;50:163-170.
- Ruiz RG.** Hemoglobinopatías y talasemias. En: Ruiz AGJ. 3a. ed. Fundamentos de hematología. México: Panamericana, 2003;132.
- Ruiz RG.** Los síndromes talasémicos no son infrecuentes en la población mexicana y se subdiagnostican y confunden con deficiencias de hierro. *Medicina Universitaria*, 1999;1:67-73.
- Soto AR, Dorantes Mesa S, Castrejón O, Velasco C.** Talasemia mayor y esplenectomía. *Gac Méd Méx*, 1956;86:123-128.
- Soto AR, Dorantes MS, Castrejón O, Velasco C.** Un caso de talasemia mayor. *Bol Méd Hosp Inf Méx*, 1955;12:637-642.

Anemia hemolítica autoinmune

12

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Definición y conceptos generales de hemólisis

El término hemólisis describe cualquier situación en la que la vida del eritrocito es menor de 120 días. La anemia se desarrolla sólo si la respuesta compensadora de la médula ósea resulta insuficiente. El sitio predominante de la hemólisis en las anemias adquiridas es la pulpa roja del bazo, aunque participan también otros tejidos reticuloendoteliales.

En general, la hemólisis adquirida es más probable si: se presenta por primera vez en la vida adulta, las biometrías hemáticas previas han sido normales, no hay antecedentes familiares de anemia hemolítica, o el paciente ha tenido recientemente una enfermedad generalizada o iniciado un tratamiento con nuevos medicamentos. Como regla, se deben descartar las posibles causas subyacentes de hemólisis, como los trastornos linfoproliferativos, entre ellos los linfomas y la leucemia linfocítica crónica; las enfermedades autoinmunes sobre todo en mujeres jóvenes, como el lupus eritematoso diseminado, así como la enfermedad hepática o renal; es importante el antecedente de transfusión sanguínea reciente, por lo que siempre debe corroborarse.

La causa de la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es la destrucción de los eritrocitos por anticuerpos producidos por el propio paciente (autoanticuerpos); se caracteriza por una menor supervivencia de los glóbulos rojos y una prueba de antiglobulina humana o de Coombs positiva. La AHAI se clasifica según las propiedades térmicas de los autoanticuerpos participantes, que son fríos cuando reaccionan con los eritrocitos por debajo de los 31°C y de manera óptima a temperaturas cercanas a los 4°C, en el 20% de los casos; por lo regular son de la clase IgM. Los autoanticuerpos calientes son por lo común de la clase IgG y se fijan a los eritrocitos con mayor avidez a los 37°C, lo que sucede en el 80% de los pacientes.

Hay además casos de AHAI mixta, en la que coexisten ambos tipos de anticuerpos (cuadro 12-1). La incidencia anual de AHAI es de 1/80 000 personas.

● Mecanismos de destrucción eritrocítica

Para que tenga lugar la destrucción de los eritrocitos en la AHAI, los anticuerpos de la clase IgG facilitan el secuestro de los eritrocitos en el bazo, donde los macrófagos, que poseen receptores para la porción Fc de la IgG y para la fracción C3d del complemento, detectan los glóbulos rojos sensibilizados, fagocitándolos parcial o totalmente. La hemólisis también ocurre en la propia médula ósea, aunque en menor grado.

Los anticuerpos de la clase IgM pueden causar hemólisis intravascular aguda mediante la fijación completa del complemento o al facilitar la fagocitosis de los eritrocitos por los macrófagos hepáticos. En esta variedad de AHAI, la prueba de Coombs es positiva por la presencia de moléculas del com-

● Cuadro 12-1

Clasificación de la anemia hemolítica autoinmune

Según las características serológicas:

Autoanticuerpos calientes, IgG: activos a la temperatura corporal a 37°C

Autoanticuerpos fríos, IgM: activos a temperaturas entre 28 y 31°C

Mixta: anticuerpos calientes y fríos

Según la presencia o ausencia de enfermedades relacionadas

Primaria o idiopática

Secundaria a: enfermedades linfoproliferativas (linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica)

Neoplasias no linfoides (tumores ováricos)

Enfermedades reumatológicas (lupus eritematoso diseminado)

Infecciones diversas, principalmente virales y por *Mycoplasma*

Enfermedades inflamatorias crónicas (colitis ulcerativa crónica inespecífica, CUCI)

Medicamentos (alfametildopa, quinidina, penicilina, cefalotina, estreptomina)

plemento, ya que la IgM, fría, se “despega” de los eritrocitos al exponerse a 37°C (temperatura “core” o central del organismo) al circular la sangre por los distintos órganos.

La anemia hemolítica por medicamentos es indistinguible de la AHAI por anticuerpos calientes, aunque en este caso los anticuerpos por lo general no tienen especificidad por algún antígeno eritrocítico.

● Anemia hemolítica autoinmune por autoanticuerpos calientes

Se divide en primaria o idiopática (50% de todos los casos de AHAI, aunque se han publicado porcentajes del 20 al 80% según la población estudiada); la fracción restante es llamada secundaria, ya que se relaciona con otros padecimientos, lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades autoinmunes, leucemia linfocítica crónica, linfomas, infecciones virales e inmunodeficiencias. Se sabe que influyen también la predisposición genética y un trastorno de la regulación inmune.

Aspectos causales, fisiopatológicos y clínicos; resultados de laboratorio

La AHAI por autoanticuerpos calientes puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente en mujeres entre los 20 y 40 años, en tanto que la AHAI por autoanticuerpos fríos por lo general se desarrolla en la séptima década de la vida; se presenta por igual en ambos géneros. Casi todos los casos pertenecen a la variedad idiopática, pero en un porcentaje variable se manifiestan relacionados con un padecimiento subyacente que es necesario descartar; entre las enfermedades primarias, se cuentan principalmente las autoinmunes, como el lupus eritematoso diseminado, y las enfermedades malignas de los linfocitos, entre otras la leucemia linfocítica crónica y los linfomas. El inicio y el curso pueden ser muy variables, desde los casos leves hasta los fulminantes y que amenazan la vida del paciente; en ocasiones, el curso puede ser de corta duración, pero lo habitual es que sea crónico y recurrente. Los síntomas más notorios son los del síndrome anémico: fatiga, mareo, cefalea, disnea durante el ejercicio, y las vinculadas con la insuficiencia cardíaca; cuando el cuadro es grave puede producirse hemoglobinuria, aunque la hemólisis sea extravascular y pueden coexistir los síntomas de una enfermedad subyacente, cuya presencia siempre debe ser investigada.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la AHAI por autoanticuerpos calientes es por lo general el correspondiente a la aparición insidiosa del síndrome anémico, que incluye debilidad, mareo, fatiga fácil y disnea, que se pueden acompañar de febrícula, pérdida de peso, anorexia, molestias gastrointestinales y, en algunos casos, del paso de orina oscura.

Exploración física

Hasta 25% de los pacientes presenta linfadenopatía, con ictericia y cianosis en casos extremos. A lo anterior, se pueden

sumar esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, edema e insuficiencia cardíaca en cuadros crónicos de mayor gravedad.

En la AHAI secundaria se suman los resultados de la enfermedad primaria. Si coexisten la púrpura trombocitopénica inmune y la AHAI debe hacerse el diagnóstico del síndrome de Evans.

Datos de laboratorio

La hemoglobina y el hematocrito se encuentran disminuidos conforme el grado de hemólisis. El volumen corpuscular o globular medio (VCM) está incrementado en relación con el número de reticulocitos presentes. Se puede observar reticulocitosis, a veces reticulocitopenia o eritroblastopenia, o ambas, vinculadas con una infección por parvovirus humano B19, el cual puede relacionarse con la aparición de crisis aplásicas.

En el frotis de sangre periférica es posible apreciar policromasia, anisocitosis, presencia de microsferocitos, macro-normoblastos y autoaglutinación en el caso de anticuerpos fríos. Las plaquetas son normales, excepto en el síndrome de Evans donde están disminuidas; el recuento leucocitario puede demostrar desde leucopenia leve hasta leucocitosis; la bilirrubina está aumentada y predomina la bilirrubina indirecta, entre 2.5 y 5.0 mg/dl. La haptoglobina se encuentra reducida, en tanto que el urobilinógeno fecal y el urinario se incrementan. La fragilidad osmótica está aumentada, al igual que la prueba de autohemólisis.

Diagnóstico serológico

La prueba de la antiglobulina humana o de Coombs directa es positiva casi siempre; para que sea positiva se requiere la presencia de 300 a 500 moléculas de anticuerpo por eritrocito. El reactivo de Coombs poliespecífico se debe utilizar de manera sistemática en el laboratorio. Este reactivo es de amplio espectro debido a que contiene un anticuerpo IgG/anti-IgG humana y un anticuerpo IgG-anticomplemento (anti-C3d) obtenidos de conejo. El 2 al 4% de las AHAI pueden ser negativas en la prueba de la antiglobulina humana o de Coombs, lo que ocurre principalmente cuando el anticuerpo participante es de clase IgA.

De las AHAI por anticuerpos calientes, entre 30 y 40% tienen exclusivamente IgG sobre los eritrocitos; 40 a 50%, IgG junto con complemento, y el 10% sólo complemento.

Especificidad

Todo tipo de antígenos eritrocíticos ha sido implicado a lo largo del tiempo como causantes de la AHAI; sin embargo, los más frecuentes corresponden a los del sistema Rh.

Opciones de tratamiento

Cuando se hace el diagnóstico de AHAI lo primero que debe hacerse es buscar una causa primaria, como lupus eritematoso diseminado y otros trastornos autoinmunes, linfomas, leucemia linfocítica crónica, tumores diversos y medicamentos, ya que es necesario el tratamiento de la enfermedad primaria, cuando ésta existe, para lograr la remisión de la enfermedad.

Transfusión sanguínea

En la mayoría de los casos, el lento desarrollo de la AHAI permite la compensación cardiovascular, por lo que no se requiere la transfusión de glóbulos rojos. En pacientes con enfermedad fulminante, es posible que se necesite como medida de urgencia la transfusión de concentrado globular, aunque la sangre transfundida por lo general es destruida con la misma rapidez que la del paciente, de modo que sólo es una medida de sostén mientras se instituye una terapia más específica. Además, la definición del grupo sanguíneo y las pruebas cruzadas pueden ser bastante problemáticas, pues las células cubiertas por anticuerpos tienden a autoaglutinarse cuando se suspenden en soluciones con albúmina; por lo anterior, es necesario aplicar técnicas especiales para realizar estos procedimientos, aunque por lo general es imposible efectuarlos de manera completa, de modo que por último se recurre a transfundir la sangre "menos incompatible". De lo expuesto, surge la conclusión de transfundir sólo cuando y cuánto sea estrictamente necesario, vigilando de manera estrecha al paciente durante la transfusión, con el propósito de detectar y tratar tempranamente cualquier reacción hemolítica.

Esteroides

Constituyen la terapia inicial preferida en la AHAI por anticuerpos calientes, a dosis de 40 a 60 mg/día o 1 a 2 mg/kg. En casos fulminantes se puede iniciar con metilprednisolona intravenosa en las primeras 24 h, 100 a 200 mg dividida en dos dosis; la respuesta tiene que ser evidente en la primera semana, con reticulocitosis y un incremento semanal de 2 a 3 g de Hb/dl. Una vez que la Hb llega a 10 g/dl, debe iniciarse una reducción progresiva de la dosis de esteroides. En el 70 a 90% de los casos, la anemia desaparece, y en el 20 a 30% de la variedad idiopática de AHAI se obtiene una remisión sostenida después del retiro completo de los esteroides. En otro 40 a 50% se requiere de dosis bajas de prednisona, 5 a 20 mg/día, y otro 15 a 20% necesita dosis mayores. Quince a 20% de los pacientes son resistentes a los esteroides, por lo que se requieren otras formas de terapia, como los inmunosupresores o la esplenectomía. Lo mismo es válido para los que precisan de dosis mayores de 20 mg/día debido a los efectos secundarios nocivos, como una alta susceptibilidad a las infecciones, hipertensión arterial, enfermedad ulceropéptica, miopatía por esteroides, osteoporosis y diabetes. El mecanismo exacto de acción de los esteroides en la AHAI se desconoce, pero probablemente entraña una disminución en la síntesis de autoanticuerpos, la disminución de la avidéz del anticuerpo por el antígeno eritrocítico y el efecto más inmediato de inhibición de la fagocitosis de los eritrocitos sensibilizados por la disfunción inducida del sistema fagocítico mononuclear.

Esplenectomía

Está indicada en pacientes resistentes a los esteroides en la fase aguda o que requieren dosis mayores de 30 mg para su control, así como cuando los efectos secundarios o una alte-

ración que ya existía, como la diabetes o la hipertensión, contraindican su uso. Dos tercios de los pacientes esplenectomizados obtienen la remisión, pero las recaídas son habituales.

Inmunosupresores

La ciclofosfamida se usa a una dosis de 60 mg/m²/día en combinación con prednisona a una dosis de 40 mg/m²/día/tres meses. La esplenectomía es preferible al uso de citotóxicos, debido a los efectos secundarios de éstos.

Otras formas de terapia

Plasmaféresis

Sólo algunos pacientes tienen una respuesta temporal, por lo que su uso es controvertido.

Danazol

Se trata de un andrógeno modificado con efectos masculinizantes reducidos que ha resultado eficaz en estudios sin control. Su efecto se debe a una acción inmunorreguladora.

Inmunoglobulina intravenosa a altas dosis

Es posible lograr el control temporal de la AHAI con esta modalidad de tratamiento, el cual es eficaz debido a la ocupación de los sitios receptores de FC en los macrófagos por la Ig administrada. Dado que esta Ig es a su vez fagocitada por el macrófago, sólo funciona como una medida temporal, mientras se instaura una terapia más definitiva.

Anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab

Ha dado muy buenos resultados en algunos casos.

● **Anemia hemolítica autoinmune por autoanticuerpos fríos**

Esta variedad de AHAI es causada por autoanticuerpos que han ampliado de manera patológica su margen térmico y que reaccionan óptimamente por debajo de los 32°C, pertenecen principalmente a la clase IgM y de manera distintiva fijan complemento. Estos anticuerpos fríos causan dos cuadros clínicos diferentes: el síndrome de crioprecipitación y la hemoglobinuria paroxística al frío.

Síndrome de aglutininas frías

Es el más común y causa 33% de todos los casos de AHAI. Asimismo, se relaciona más a menudo con infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. En este caso, la IgM es policlonal y con una especificidad anti-I, que fija complemento causando hemólisis o sensibilizando los eritrocitos con fracciones del complemento para después ser fagocitados en el hígado. De manera ocasional, se relaciona con la mononucleosis infecciosa, en cuyo caso la especificidad del anticuerpo es anti-I. Los casos

secundarios a enfermedades infecciosas son por lo general transitorios. Las crioaglutininas se vinculan también con linfomas de célula B y con la macroglobulinemia de Waldenström, en cuyo caso tienden a la cronicidad.

Cuadro clínico

Predomina en ancianos en la séptima y octava décadas de la vida. Las manifestaciones son originadas por los trastornos del flujo vascular o la hemólisis, o por ambos, sobre todo en las porciones acrales, como los dedos, orejas y punta de la nariz, ya que los anticuerpos se unen al eritrocito en los vasos superficiales de las extremidades, a temperaturas entre 26 y 31°C. Como resultado, se producen acrocianosis, *livedo reticularis*, síndrome de hiperviscosidad localizada y polineuropatía. El curso generalmente es el de un proceso hemolítico crónico moderado, con una Hb superior a 7 g/dl.

Datos de laboratorio

Pueden encontrarse anemia moderada, reticulocitosis, autoaglutinación, bilirrubinas de 3 a 5 mg/dl a expensas de la bilirrubina indirecta, hemoglobinuria y hemosiderinuria de bajo grado.

Pruebas serológicas

El título de crioaglutininas, que se estudian a 4°C, puede llegar a ser de 100 000; la prueba de Coombs directa es positiva y específica para el complemento, ya que la IgM rara vez es detectada, debido a que se desprende de los eritrocitos al circular por las vísceras, donde alcanzan la temperatura de 37°C.

Tratamiento

Si el curso es moderado y crónico, sólo se requiere mantener la temperatura ambiente por arriba de la temperatura a la que se fija el anticuerpo.

Transfusiones. Es mejor evitarlas, ya que pueden relacionarse con un aumento en la hemólisis, probablemente debido a la infusión de complemento fresco. Todas las pruebas de tipificación de los eritrocitos y las pruebas cruzadas deben llevarse a cabo a 37°C. Durante la transfusión, la sangre debe calentarse a 37°C con un calentador de sangre en línea.

Esplenectomía y esteroides. Por lo general no son de utilidad.

Inmunosupresores. La supresión de la producción de anticuerpo parece la mejor forma de terapia mediante ciclofosfamida o clorambucilo, aunque el interferón α se ha usado con buenos resultados.

Plasmaféresis. Puede ser de utilidad en el paciente con enfermedad aguda, sobre todo en presencia de signos y síntomas de hiperviscosidad, ya que los anticuerpos son de la clase IgM, predominantemente intravasculares y de fácil acceso a la plasmaféresis.

Hemoglobinuria paroxística al frío

Fue la primera de las anemias hemolíticas en ser reconocida y descrita. Se caracteriza por hemoglobinuria súbita después de la exposición local o general al frío; de manera distintiva, ocurre relacionada con la sífilis adquirida o congénita o con algunas infecciones virales.

Aspectos causales y patogénicos

El anticuerpo implicado, llamado de Donath-Landsteiner, es una IgG que actúa como una hemolisina muy poderosa; se le conoce también como hemolisina bifásica porque se fija a los eritrocitos a temperaturas menores de 15°C y al calentarse a 37°C fija complemento, causando la hemólisis brusca. La prueba de Coombs es positiva si se realiza en frío. En la actualidad, la mayoría de los casos se observa en niños y está relacionada con una enfermedad viral previa. La actividad de la hemolisina está dirigida al sistema de antígenos P, es decir, el anticuerpo posee especificidad anti-P. La presentación habitual es la de hemoglobinuria después de exposición al frío.

Datos de laboratorio

Reflejan la presencia de hemólisis intravenosa aguda. La Hb puede disminuir a 5 g/dl; el plasma es rojizo; se observan eritrofagocitosis, microesferocitos y leucopenia seguida de leucocitosis neutrofílica; la orina puede ser oscura y contener Hb y metahemoglobina. La hemoglobinuria paroxística al frío también puede acompañarse de reticulocitosis, hemoglobinemia e hiperbilirrubinemia indirecta. La prueba de Coombs es positiva al inicio del cuadro si se usa un reactivo monoespecífico anticomplemento con actividad anti-C3d. Es posible demostrar la presencia de anticuerpos con especificidad anti-P en el plasma a un título bajo. Por otra parte, el diagnóstico se puede hacer con la prueba de Donath Landsteiner, que consiste en reproducir las condiciones para la hemólisis incubando una muestra de sangre del paciente a una temperatura de 4°C y luego recalentándola a 37°C, lo que produce hemólisis. El diagnóstico diferencial con las crioaglutininas se basa en la falta de un título alto de éstas.

Tratamiento

Evitar el frío es el único tratamiento en la enfermedad crónica; el uso de esteroides e inmunosupresores no ha demostrado beneficio alguno; la forma aguda es autolimitada, con recuperación en algunos días, aunque aproximadamente el 50% de los casos requiere transfusión de sangre a 37°C.

● Anemia hemolítica autoinmune mixta

Siete a 8% de los casos de AHAI presentan dos anticuerpos diferentes: uno es IgG que reacciona a 37°C y el otro una IgM de reacción en frío. Gran parte de los casos es de naturaleza idiopática; el 20 a 40% de los casos es secundario a

lupus eritematoso diseminado y otro porcentaje a linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.

La prueba de Coombs es positiva para la IgG y el complemento y en algunos casos hay trombocitopenia acompañante (síndrome de Evans). El cuadro es generalmente de hemólisis crónica grave.

● Anemia hemolítica autoinmune secundaria a medicamentos

Los medicamentos pueden causar AHAI por los siguientes mecanismos:

- Tipo hapteno debido a adsorción (tipo penicilina). El anticuerpo reacciona de manera específica con el medicamento sin unirse a ningún otro componente estructural de la superficie del eritrocito; sólo causa hemólisis si el fármaco se fija primero de manera firme a la membrana eritrocítica mediante enlaces covalentes y actúa como un hapteno. La sensibilización a la penicilina sólo ocurre con grandes dosis, 20 millones de unidades por día o más; una respuesta de alto título de anticuerpo antipenicilina depende de la administración intramuscular antes o después de la intravenosa. Los anticuerpos por lo común son de la clase IgG, calientes y no fijan complemento, por lo que la hemólisis se debe a fagocitosis mediada por anticuerpos. El tratamiento consiste en retirar el medicamento lesivo, aunque en ocasiones es posible que se requiera transfusión de concentrado globular.
- Fijación de autoanticuerpos (alfametildopa). Es la causa más común de AHAI inducida por medicamentos. El mecanismo exacto que origina la producción de anticuerpos contra los propios eritrocitos se desconoce y el anticuerpo no tiene actividad contra el medicamento. Se requiere tratamiento prolongado y el título declina al suspender el fármaco; la prueba de Coombs se torna negativa. Los anticuerpos en este caso son de la clase IgG y están dirigidos contra antígenos del sistema Rh; desde el punto de vista serológico es muy similar a la AHAI idiopática. La prueba de Coombs es positiva con el reactivo antigammaglobulina. La metildopa da una prueba de Coombs positiva en el 15% de los pacientes que la toman por tres o más meses; hasta en 5% de los que toman este fármaco aparece la AHAI. El tratamiento consiste en suspender el medicamento.
- Formación de complejos ternarios (tipo quinidina o espectador inocente). Es el menos frecuente de todos los mecanismos. Se lleva a cabo en dos fases: en la primera

se forman complejos antígeno-anticuerpo en el plasma, donde el antígeno es el medicamento y el anticuerpo puede ser IgG o IgM; en la segunda fase, estos complejos se depositan sobre las membranas celulares, en particular sobre la del eritrocito, aunque también sobre las de las plaquetas y los granulocitos, fijando complemento para disociarse después. El anticuerpo puede ser de la clase IgG o IgM. El complemento es el causante final de la hemólisis intravascular o extravascular que puede ser masiva y fulminante, con hemoglobinemia, hemoglobinuria e insuficiencia renal; la prueba de Coombs es positiva para el complemento y negativa para la IgG. El tratamiento es la suspensión del medicamento. Adsorción no inmune de proteína. En esta categoría, es notable la adsorción causada por la administración de cefalotina mediante la alteración de la membrana eritroide; en este caso, existe una fuerte afinidad del medicamento por el glóbulo rojo, pero no hay un anticuerpo contra el medicamento y la prueba de Coombs directa es negativa. La prueba de Coombs indirecta realizada en presencia del fármaco es positiva.

- Combinación de los distintos mecanismos. La adsorción que causa la estreptomocina es un ejemplo clásico; ésta se fija a estructuras del antígeno M y probablemente del D en la membrana, y actúa como un hapteno. La hemólisis es mediada por un anticuerpo antiestreptomocina específico que fija IgG y complemento, con lo que origina hemólisis intravascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Packman CH.** Hemolytic anemia resulting from immune injury. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TL (eds.). *Williams Hematology*. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;729-750.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Haemolytic anaemias. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). *Essential haematology*. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;57.
- King KE. Review.** Pharmacologic treatment of warm autoimmune hemolytic anemia. *Immunohematol*, 2007;23:120-129.
- Nathan DG.** Anemia hemolítica autoinmune. En: Bennett JC, Plum F (eds.). *Cecil Tratado de medicina interna*. 20a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;986.
- Packman CH.** Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Review Sept*, 2007.
- Ware RE.** Autoimmune hemolytic anemia. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;521.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

13

Dr. Óscar González Llano

● Introducción

La eritroblastosis fetal (EF) o enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) es una alteración en la que ocurre una destrucción de eritrocitos fetales o del neonato mediada por anticuerpos maternos que cruzan la barrera placentaria y que se produjeron en respuesta al paso de eritrocitos fetales incompatibles con los de la madre a través de la circulación placentaria.

La incompatibilidad madre-hijo puede abarcar diferentes sistemas de antígenos eritrocitarios; la más común es la relacionada con el sistema ABO, pero la mayor parte de las veces tiene poca importancia clínica. Otros antígenos menores, como el Kell, Duffy o MNS, explican un muy pequeño porcentaje de EHRN. Es definitivamente la incompatibilidad por el sistema Rh compuesto por más de 50 antígenos la que representa el mayor problema, pues, no obstante ser menos común que la ABO, la gravedad del proceso hemolítico puede llegar a ser muy seria; sin embargo, se presentan también casos autolimitados o de moderada intensidad donde no se requieren medidas terapéuticas especializadas.

La tendencia en los países desarrollados es a observar cada vez con menor frecuencia casos de EHRN por incompatibilidad Rh en vista del uso generalizado de la inmunoglobulina anti-Rh en nuestro país; sin embargo, aunque con menor frecuencia, todavía es la causa más frecuente de hemólisis grave en el periodo neonatal.

● Fisiopatología

Desde la demostración original de la existencia del factor Rh se han podido confirmar más de 50 antígenos que conforman este sistema; sin embargo, más del 90% de los casos de EHRN por isoimmunización Rh se debe al antígeno D. Se definen como Rh positivos aquellas personas que presentan este antígeno, sea en forma heterocigota (D/d) o en forma homocigota (D/D); los individuos Rh negativos, por su parte, no heredaron este antígeno, por lo que su ausencia se denomina por conveniencia D negativo, aunque no hay antígeno D alguno.

Prácticamente el 100% de los embarazos cursa con diversos grados de transfusión fetomaterna, es decir, el paso de eritrocitos fetales a la circulación materna; sin embargo, en una buena parte de los casos la cantidad de sangre no es lo suficiente importante para que haya una sensibilización; ésta requiere de al menos el paso de 1 ml de sangre fetal incompatible y tal situación ocurre sobre todo durante el parto, en abortos o durante el procedimiento de amniocentesis. Se ha podido definir que la sensibilización de madres Rh negativas con productos Rh positivos ocurre en menos del 10% de los embarazos; el riesgo de que suceda se incrementa en relación directa con el número de embarazos.

Para que se presente la EHRN mediada por los anticuerpos IgG correspondientes a la respuesta inmune secundaria y capaz de cruzar la placenta, es necesario que previamente haya una sensibilización de la madre al antígeno paterno presente en los eritrocitos del producto y que ella no posea. Esta sensibilización puede presentarse por dos diferentes mecanismos: la administración por error de sangre Rh positiva a una mujer Rh negativa, y el paso de glóbulos rojos Rh positivos fetales a la circulación materna en un embarazo previo. Este último mecanismo a su vez se explica por diferentes razones, todas ellas con un principio común bien aceptado: “el sangrado fetomaterno”, que suceden como se mencionó en casi todos los embarazos (60%) y son aún más importantes en cesáreas, extracciones manuales de la placenta, amniocentesis y aborto espontáneo o inducido.

Cuando la madre Rh negativa es expuesta por primera vez a los eritrocitos D positivos, se presenta de manera inicial una respuesta inmune primaria, con producción de anticuerpos de clase IgM, que por su tamaño no cruzan barrera placentaria y por tanto no tienen trascendencia clínica. Si ocurre el estímulo inmune secundario representado por un segundo embarazo con un feto Rh D positivo, se produce la respuesta secundaria, con un incremento en anticuerpos anti-D de tipo IgG que sí cruzan la barrera placentaria y conducen a la destrucción de los eritrocitos, mediada por la acción de los macrófagos esplénicos y otras células efectoras citotóxicas. De las diferentes subclases de IgG se ha podido determinar

que la IgG1 cruza más temprano la barrera placentaria, produciendo una anemia más intensa no obstante ser, cuando menos *in vitro*, menos hemolítica que la IgG3.

Los casos de EHRN por incompatibilidad en el sistema ABO tienen algunas características diferentes a los que suceden por incompatibilidad Rh o por otros grupos. Aquí no es necesaria una sensibilización previa, es decir, puede manifestarse desde el primer embarazo, no hay manera de evitarla como en los casos de incompatibilidad Rh, la mayor parte de las veces se observa en una madre de grupo O con productos de tipo A o B y como ya se dijo por lo general son autolimitados y por tanto tienen poca importancia clínica no obstante ser las más frecuentes.

● Cuadro clínico

El cuadro clínico puede variar desde una anemia leve hasta un cuadro grave con mortalidad alta; esta variación depende básicamente de dos circunstancias: el grado de destrucción de los eritrocitos fetales y el grado de compensación en la producción de glóbulos rojos por el feto.

A su vez, el cuadro clínico gira alrededor de la anemia y de la hiperbilirrubinemia (HBB). Cuando no es posible compensar la hemólisis de manera adecuada, el feto presenta anemia, que en casos graves da origen a insuficiencia cardíaca congestiva, acompañada de hepatoesplenomegalia masiva secundaria a la hematopoyesis extramedular que causa compresión y disfunción de los hepatocitos, lo que culmina en hipoalbuminemia grave, ascitis, derrame pleural y por último edema generalizado o anasarca. Lo anterior se conoce como hidropesía fetal y por lo general termina con la vida del producto en el útero o en las primeras horas de vida; por fortuna, este curso se manifiesta en menos del 20% de los casos. Casi todos los recién nacidos con EHRN por Rh nacen con anemia leve que no requiere de transfusiones, o moderada en donde si es bien compensada se presenta sólo hepatoesplenomegalia moderada y secundaria a la eritropoyesis extramedular.

Debido a que la placenta tiene una gran capacidad "aclaramentadora" del exceso de bilirrubina, la mayoría de los niños no presenta ictericia al nacer; por lo general, ésta ocurre durante las primeras 12 a 24 h de vida y tiene su punto máximo en los primeros tres o cuatro días; una vez nacidos, a la importante concentración de bilirrubina indirecta producto de la destrucción de los eritrocitos se agrega el problema que significa la inmadurez hepática fisiológica de los recién nacidos que no permite el paso de bilirrubina indirecta a directa con la rapidez suficiente, de suerte que al rebasarse la capacidad de la albúmina para unirse a la bilirrubina indirecta ésta empieza a depositarse en los tejidos; cuando sucede en el sistema nervioso central, sobre todo en los ganglios basales y en el cerebelo, se le conoce como kernicterus dando lugar a manifestaciones neurológicas graves; sólo un pequeño porcentaje de pacientes con esta complicación fallece; los sobrevivientes por lo regular tendrán secuelas graves, que incluyen parálisis cerebral infantil, sordera, etc. En la actualidad, gracias a las

medidas profilácticas y al tratamiento temprano y eficaz, este tipo de complicaciones se observa con muy poca frecuencia.

● Diagnóstico

El diagnóstico de la EHRN por Rh se puede establecer antes o después del nacimiento del neonato en quien se sospecha la enfermedad. En el diagnóstico prenatal debe iniciarse con una historia clínica completa donde se detallen factores obstétricos, como abortos previos, hermanos afectados y antecedente de transfusiones y cuantificación de grupos sanguíneos en ambos padres. En las embarazadas es importante definir, mediante una prueba de Coombs indirecta, para demostrar la presencia de un anticuerpo libre en el suero materno a partir de la semana número 16 de la gestación, y en caso de resultar positiva debe identificarse el anticuerpo participante y el título del mismo, el cual ha de monitorearse durante el resto del embarazo casi cada dos semanas. Se acepta que en la forma más común mediada por el antígeno D, títulos inferiores a 1:16 por lo general no dan lugar a procesos hemolíticos graves.

Cuando se hallan títulos superiores es necesario llevar a cabo un monitoreo estricto del embarazo para definir la gravedad del proceso hemolítico, y esta valoración incluye la realización de una ecografía para conocer la función cardíaca, el volumen de líquido amniótico y la velocidad de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media, la cual será alta en mayor o menor grado en relación con la gravedad de la anemia; además, en algunos casos será necesario analizar el líquido amniótico por medio de una amniocentesis para, mediante espectrofotometría, determinar el contenido de bilirrubina en el mismo y establecer de esta forma la gravedad de la hemólisis.

Una vez nacido, la valoración clínica y los estudios de laboratorio permiten confirmar inicialmente la sospecha diagnóstica y definir la gravedad del problema. La valoración clínica debe incluir la exploración física para corroborar la presencia de hepatoesplenomegalia, derrame pleural, índice de función cardíaca, dificultad respiratoria, presencia de ictericia y manifestaciones neurológicas.

La concentración de hemoglobina, el porcentaje de reticulocitos y la presencia de eritroblastos en sangre periférica dependerán de la gravedad de cada caso en particular. Resulta claro que dichos valores deben vigilarse estrechamente en el periodo neonatal inmediato, ya que pueden ser normales en el posparto inmediato.

La prueba directa de la antiglobulina humana (prueba de Coombs directa) debe efectuarse en los eritrocitos del neonato para demostrar la presencia de anticuerpos unidos a la membrana del eritrocito y la cual resulta positiva prácticamente en todos los casos.

Por otra parte, es común cierto grado de leucocitosis y con alguna frecuencia ocurre trombocitopenia atribuida a una coagulación intravascular diseminada. Por último, tomando en cuenta que el depósito de la bilirrubina indirecta en el sistema nervioso central es la principal complicación y una amenaza para la vida, el monitoreo estricto de la bilirrubina

na es de gran importancia para el seguimiento de los casos; además, deben conocerse las concentraciones de albúmina y gasometrías venosas.

● Tratamiento

Se comentan por separado tanto la prevención de la aloinmunización como el tratamiento prenatal y el del neonato enfermo propiamente dicho en el entendido que todos estos aspectos están relacionados de manera muy importante.

En la actualidad, con el uso generalizado de la administración de inmunoglobulina anti-Rh (IgG anti-D), que inició su aplicación en el decenio de 1970, se ha reducido de manera significativa la prevalencia de la EHRN por incompatibilidad Rh. Se acepta que las mujeres Rh negativas deben recibir la inmunoglobulina en las semanas 28 y 34 de gestación; también han de recibirla las mujeres Rh negativas que tengan un neonato Rh positivo y que no estén isoinmunizadas (prueba de Coombs indirecta negativa). La aplicación será antes de las 72 h después del nacimiento; la dosis recomendada es de 300 µg; cuando se ha sufrido un aborto espontáneo o inducido durante el primer trimestre del embarazo se recomienda la aplicación de al menos 50 µg.

La dosis de IgG anti-D eficaz para evitar la sensibilización al antígeno D es de 20 µg por cada mililitro de eritrocitos D positivos, por lo que la dosis estándar de 300 µg protege contra una hemorragia transplacentaria (HTP) de 15 ml de glóbulos rojos, o sea, el equivalente a 30 ml de sangre total. El 4% de las mujeres tiene una HTP > 30 ml, lo que ocasiona el mismo porcentaje de fracasos en la protección conferida por la administración pasiva del anticuerpo IgG anti-D.

Existe un preparado de IgG anti-D para uso intravenoso que es igualmente eficaz, pero que se utiliza con más frecuencia para el tratamiento inicial de la púrpura trombocitopénica inmune. Es obvio que la IgG anti-D carece de utilidad una vez que la madre ya ha iniciado la producción del anticuerpo, mismo que se detecta en el suero materno por medio de la prueba de Coombs indirecta; tampoco se debe administrar este producto a las mujeres cuyo producto es Rh D negativo.

Por otro lado, se ha recomendado plasmaféresis, administración intravenosa de inmunoglobulina, o ambas cosas, con el propósito de tratar de suprimir la aloinmunización en la embarazada; sin embargo, se tiene el inconveniente del alto costo económico que esto representa; el efecto rebote que se observa con frecuencia y el riesgo que implica el procedimiento de la plasmaféresis, parecería volver de cualquier modo razonable considerar estas opciones en casos especiales.

El tratamiento prenatal de la EHRN por Rh, también llamado tratamiento fetal, está basado en la transfusión sanguínea intrauterina (TSI), la cual puede administrarse por vía intraperitoneal o por vía intravascular de uso más moderno; dicho procedimiento propio de instituciones especializadas tiene como fin permitir que el feto llegue a una edad gestacional donde el nacimiento pueda ocurrir con menos riesgo para él sin las graves complicaciones de la hidropesía. Por lo general, se recomienda cuando el hematocrito fetal es

menor de 30%; debe llevarse a cabo con sangre ABO compatible y sin el antígeno problema presente, con menos de 72 h de haber sido extraída, libre de leucocitos, negativa para citomegalovirus, compatible con el suero materno; además, debe ser radiada previamente para evitar el riesgo de que el feto desarrolle una grave complicación, casi siempre mortal, la enfermedad de injerto contra el hospedador relacionada con transfusión. Parece haber ventaja con la transfusión intravascular y hay fórmulas para la obtención de la cantidad de sangre a transfundir y los periodos en que deben llevarse a cabo.

Por último, con respecto al tratamiento del neonato afectado por la EHRN, éste se enfoca al control de la anemia y la HBB con la utilización de la fototerapia (FT) y la exanguinotransfusión (EST).

El tratamiento de la anemia varía según la gravedad de cada caso; algunas ocasiones se requiere de la corrección intensiva del volumen sanguíneo y en otras sólo la transfusión ordinaria de concentrado globular.

Con respecto a la HBB, la fototerapia juega un papel muy importante; su principal objetivo es disminuir la concentración de bilirrubina para evitar hasta donde sea posible la realización de la EST y es a través de la fotoisomerización y la fotooxidación que un porcentaje de bilirrubina indirecta causante del daño nocivo, en especial para el sistema nervioso central como ya se comentó, se transforme en fotoisómeros no tóxicos (fotobilirrubina y luminorrubina) que se transportan, metabolizan y eliminan más rápido.

Otra medida de más reciente introducción en el tratamiento de estos enfermos es la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), generalmente a una dosis única de 1 g/kg de peso del paciente; tiene como objetivo principal el hecho probado de disminuir las posibilidades de que el paciente requiera de una EST; su mecanismo de acción parece estar relacionado con el bloqueo de los receptores de anticuerpos en los eritrocitos.

Conviene conocer los principios generales acerca del procedimiento de la EST en el tratamiento de los neonatos gravemente enfermos en los que la FT no basta para disminuir la concentración de bilirrubina sérica. El propósito de este procedimiento incluye la corrección de la anemia, la eliminación de eritrocitos fetales unidos ya al anticuerpo que son una fuente potencial de bilirrubina, la eliminación de anticuerpos libres y la eliminación de la bilirrubina propiamente dicha.

En general, se intenta llevar a cabo un recambio del doble del volumen sanguíneo del neonato, es decir, se calcula sobre 160 y 200 ml/kg de peso según la edad gestacional del paciente, correspondiendo la primera cifra a un neonato a término y la segunda a uno prematuro; de esta forma, el objetivo es eliminar cerca del 90% de los eritrocitos afectados y reducir hasta en un 35% la concentración de bilirrubina indirecta.

La indicación de la EST es según tablas de referencia que nos permiten definir el momento más adecuado para llevar a cabo el procedimiento; estas tablas dependen básicamente de la concentración sérica de bilirrubina, de la edad gestacional del neonato y de las horas o días de vida extrauterina.

● **Cuadro 13.1**

Alternativas de uso en exanguinotransfusión en enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN)

Madre	Hijo	Concentrado eritrocítico	Plasma fresco congelado
O negativo	O positivo	O negativo	O positivo O negativo
A negativo	A positivo	A negativo	A positivo A negativo AB positivo AB negativo
B negativo	B positivo	B negativo O negativo	B positivo B negativo AB positivo AB negativo
AB negativo	AB positivo	AB negativo A negativo B negativo O negativo	AB positivo AB negativo
O positivo	A positivo	O positivo	A positivo A negativo AB positivo AB negativo
O positivo	B positivo	O positivo	B positivo B negativo AB positivo AB negativo
O positivo	AB cis positivo	O positivo	AB positivo AB negativo

Nota: los antígenos del sistema Rh no se encuentran en el plasma, por lo que no se requiere compatibilidad con este grupo para la transfusión del mismo.

La sangre tiene que ser reciente; preferentemente debe tener menos de 72 h de haber sido extraída para asegurar un contenido de glóbulos rojos adecuado de 2 a 3 DPG y evitar el riesgo de hiperpotasiemia o de acidosis relacionada con la sangre que tiene más días de haber sido extraída; debe ser negativa para citomegalovirus y además debe utilizarse un sistema para lograr que la sangre tenga una temperatura

adecuada para evitar la hipotermia. En términos generales, en los casos de EHRN por Rh ha de utilizarse de tipo O negativa y ser siempre compatible con el suero materno. En el cuadro 13-1 se ofrece un panorama más amplio con respecto a las diferentes opciones que pueden ser utilizadas.

Es también muy importante poder determinar y tratar de corregir problemas relacionados que con frecuencia están presentes, ya que su aparición hace aún más complicado el tratamiento de la HBB; entre estos factores se incluye la acidosis metabólica, sepsis, hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria (síndrome apneico) y la prematurez.

La estrecha vigilancia requerida durante y después del procedimiento obliga a efectuarlo en unidades de cuidados intensivos neonatales perfectamente bien equipadas. Por último, es necesario subrayar que las medidas preventivas son el mejor tratamiento para este trastorno y es hacia éstas adonde el médico debe dirigir su mayor esfuerzo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ramathu J, Luban NLC.** Alloimmune hemolytic disease of the newborn. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;751-765.
- Edder AF, Manno CS.** Alloimmune hemolytic disease of the fetus and the newborn. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. New York: 11a. ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1183.
- Gottstein R, Cooke R.** Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2003;88:F6.
- Liley HG.** Immune hemolytic disease. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;56.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Pregnancy and paediatric haematology. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). *Essential haematology*. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;319.
- Peterec SM.** Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol*, 1995;22:561-567.
- Urbaniak SJ.** Alloimmunity to Rh D in humans. *Transfus Clin Biol*, 2006; 13:19-22.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Dr. Carlos Almaguer Gaona

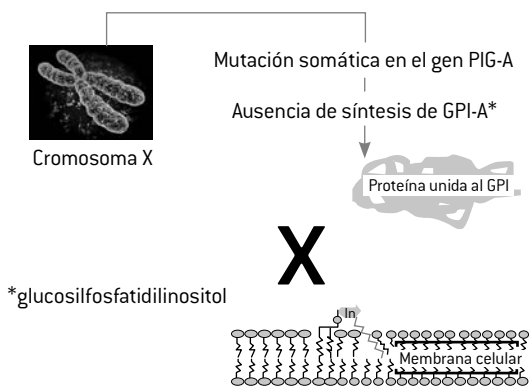
● Historia y definición

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) fue descrita inicialmente por William Gull en 1866, en Londres, Inglaterra. El nombre de HPN lo creó en 1928 Enneking.

La HPN es una enfermedad clonal adquirida de la célula madre que se caracteriza por hemólisis intravascular, accidentes trombóticos y falla de la médula ósea. Es provocada por una mutación somática en el gen PIG-A que se encuentra en el cromosoma X. Este gen codifica una proteína implicada en la síntesis del fosfatidilinositolglicano, GPI (*glycosyl phosphatidylinositol*, por sus siglas en inglés), el cual funciona estructuralmente como un ancla para muchas proteínas de la membrana celular (fig. 14-1). La mutación ocurre en las células pluripotenciales hematopoyéticas y origina una deficiencia parcial o total de la proteína PIG-A con la consecuente alteración en la síntesis del GPI de fijación; como resultado, una parte de las células sanguíneas resulta deficiente en todas las proteínas ligadas al GPI (fig. 14-2). Además, las células de la nueva clona HPN poseen una ventaja de supervivencia sobre las células no mutadas.

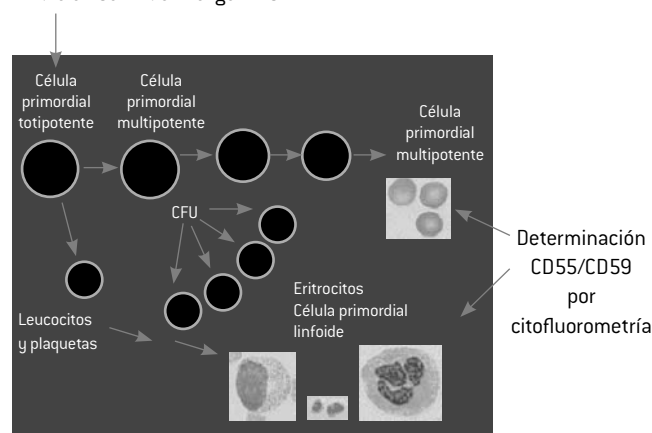
● Aspectos epidemiológicos

La frecuencia en la población mexicana se ha estimado en 1 a 2 casos por cada 100 000 habitantes por año, a diferencia de



● Figura 14-1

Mutación somática del gen PIG-A



● Figura 14-2

lo que se informa en Europa de un caso por cada 500 000 habitantes/año. Aunque no se registra predisposición familiar ni racial, se le describe con más frecuencia en algunos países asiáticos, como Tailandia, Japón y China (cuadro 14-1).

Afecta a ambos géneros y aparece en cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos del género femenino. El diagnóstico se realiza generalmente entre la tercera y quinta décadas de la vida, pero también se observa en niños y adolescentes.

● Cuadro 14-1

Cuadro clínico

Grupo asiático/mexicano*
I. Aplásico
II. Mielodisplásico
Grupo europeo
III. Hemolítico
IV. Trombótico

*2 casos/100 000 habitantes [México]. Similar a China, Japón, Tailandia.

● Consideraciones fisiopatológicas

El mecanismo de la hemólisis parece ser la activación incontrolada del complemento en la superficie de los glóbulos rojos anormales por la notoria reducción o la ausencia de las proteínas de membrana reguladoras que protegen a la célula contra la lisis mediada por complemento.

Deficiencia de la expresión de las proteínas de membrana

Los primeros defectos observados en la superficie de las células sanguíneas maduras en esta enfermedad fueron la disminución de la acetilcolinesterasa en los glóbulos rojos y de la fosfatasa alcalina en los leucocitos. En la actualidad, ya son más de 20 las proteínas de membrana cuya expresión se ha encontrado disminuida o ausente, pero sólo tienen importancia clínica las siguientes:

- Factor acelerador de la degradación (DAF, CD55).
- Proteína integral de la membrana que interviene en el control de la activación del complemento en la superficie celular.
- Inhibidor de la lisis reactiva de la membrana (ILRM, CD59), otro factor escaso en la HPN, más importante que el DAF en la protección del eritrocito contra la acción lítica del complemento.
- CD16 (receptor FcγIIIa).
- Receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPAR).
- CDw52.
- Factor de restricción homóloga/C8bp.

Todo lo expuesto indica que la expresión clínica de la enfermedad depende del tipo de proteína de membrana que falta y del grado en que se encuentre alterada su función.

Sensibilidad a la lisis mediada por complemento

La hemólisis de la HPN deriva de una alteración intrínseca de los glóbulos rojos. En los pacientes con HPN la supervivencia de las células sanas es normal, en tanto que la de las células afectadas se acorta. La destrucción de los eritrocitos es prematura, porque son muy susceptibles a la lisis mediada por complemento. No obstante, la sensibilidad de todos los glóbulos rojos no es igual. Mediante pruebas especiales *in vitro* (pruebas de Ham y de la sacarosa), que cuantifican la sensibilidad del eritrocito a la lisis mediada por complemento, pueden identificarse tres fenotipos diferentes de eritrocitos HPN. Uno de los fenotipos (HPN-I) se caracteriza por sensibilidad normal o casi normal al complemento, en tanto que el fenotipo HPN-III es de 15 a 20 veces más susceptible a la lisis, y un tercer fenotipo (HPN-II) es de sensibilidad intermedia, tres a cinco veces mayor que la de las células normales.

El 78% de los pacientes con HPN presenta una mezcla de células HPN-I y III. Las proporciones entre las células HPN-I, HPN-II y HPN-III se mantienen estables durante

● Cuadro 14-2

Hallazgos en 80 pacientes con HPN

Signos y síntomas	Pacientes (%)
Anemia	28 (35)
Hemoglobinuria	21 (26)
Hemorragia	14 (18)
Anemia aplásica	10 (13)
Síntomas gastrointestinales	8 (10)
Anemia hemolítica e ictericia	7 (9)
Anemia por deficiencia de hierro	5 (6)
Trombolismo y embolismo	5 (6)
Infecciones	4 (5)
Signos y síntomas neurológicos	3 (4)

mucho tiempo, pero al comienzo de la enfermedad y en la recuperación espontánea se observan desplazamientos poblacionales.

● Cuadro clínico (cuadros 14-3 a 14-5)

El término hemoglobinuria paroxística nocturna es inadecuado, porque sólo menciona un aspecto de la enfermedad, que se comprueba en menos del 25% de los individuos. El comienzo de la HPN suele ser insidioso y la evolución tiende a ser prolongada y variable. El tipo "clásico" de HPN se caracteriza por crisis de hemólisis intravascular y hemoglobinuria, que ocurren sobre todo relacionados con el sueño y con una periodicidad irregular. Los ataques de hemólisis clínica se han vinculado con las infecciones, la menstruación, la administración de medicamentos (p. ej., sales de hierro), transfusiones, operaciones, ejercicio intenso o vacunaciones. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se observa el cuadro típico, sino hemólisis intravascular crónica sin tipo nocturno definido, el cual puede cursar con pancitopenia, carencia de hierro, trombosis venosas e infecciones a repetición, por una posible vinculación con un defecto inmunitario. Al principio, el paciente refiere astenia, coloración amarillenta de la piel y otros síntomas de hemólisis crónica sin hemoglobinuria obvia. A menudo, la identificación correcta de la enfermedad se demora entre dos y medio a tres años.

Las crisis leves pueden pasar inadvertidas, pero las más graves pueden provocar dolor subesternal, lumbar o abdominal; somnolencia; malestar general; fiebre y cefaleas, que pueden ser intensas y persistir por varios días. El dolor abdominal puede ser tipo cólico y prolongarse de uno a dos días.

Anemia hemolítica

Se debe a la acción del complemento activado por el defecto al menos en dos proteínas de la membrana eritroide (CD55 y CD59). De éstas, la ausencia de CD59 es la más importante. La anemia aparece de manera brusca, con dolor lumbar, ictericia y hemoglobinuria. Su intensidad depende de tres factores:

- Proporción de eritrocitos anormales. La proporción de glóbulos rojos en la circulación sensibles al complemento puede variar de uno a más del 90%. Los pacientes con menos del 20% de células anormales rara vez tienen hemoglobinuria, pero casi siempre tienen manifestaciones de hemólisis y hemosiderinuria, que se detecta fácilmente con la tinción para hierro del sedimento urinario.
- Anormalidad de las células. La intensidad de la hemólisis se vincula con el tamaño de la población HPN-III. Cuando ésta constituye menos del 20%, es indetectable o leve. Si es del 20 al 50%, la hemoglobinuria es episódica, y cuando supera el 50% es constante. Las células HPN-II, incluso en niveles altos, provocan enfermedad leve y hemoglobinuria mínima o nula.
- Grado de activación del complemento. Las células normales en la HPN pueden ser lisadas por el complemento, siempre y cuando éste sea activado en otras células o en el plasma. La hemólisis es más activa cuando el complemento es activado por infecciones víricas o bacterianas (particularmente las gastrointestinales). La hemólisis nocturna se ha atribuido a la absorción de endotoxinas (potentes activadores de la vía alternativa del complemento en el tubo digestivo) durante la noche.

La anemia hemolítica se acompaña de neutropenia y trombocitopenia en alrededor del 15% de los pacientes.

Hemoglobinuria

Está presente en el 25% de los enfermos y la mayoría no presenta exacerbaciones nocturnas; cuando esto sucede, se debe al incremento de la hemólisis durante el sueño. Si el paciente permanece despierto de noche y duerme de día, el ritmo se invierte; por tanto, no se relacionan con el horario. En sujetos con hemoglobinuria nocturna, la orina suele ser oscura al levantarse y se aclara durante el día. Sin embargo, cuando la hemólisis es intensa, la hemoglobinuria puede persistir durante todo el día.

Trombosis

La tromboembolia venosa es una de las complicaciones más temidas en la HPN. Se presenta entre el 12 y 40% de los

casos. Representa el mayor factor pronóstico negativo en esta enfermedad. La mayoría de las trombosis es de naturaleza intraabdominal, principalmente de las venas hepática y mesentérica.

Exploración física

En este tipo de pacientes, se observa palidez con ictericia o coloración bronceada superpuesta, esplenomegalia moderada y en ocasiones hepatomegalia de leve a moderada. El resto de la exploración física es normal.

● Vinculación con otras enfermedades hematológicas

Hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia aplásica (figura 14-3)

La anemia aplásica adquirida (AA) es una enfermedad poco frecuente que se halla estrechamente relacionada con la HPN. Entre el 1 y 25% de los pacientes con HPN pueden presentar una AA secundaria. La HPN ha sido considerada como una complicación hematopoyética clonal tardía de la AA, a pesar de la posible existencia de clones HPN expandidos al momento del diagnóstico en la AA.

Alrededor del 50% de las aplasias tiene una prueba de Ham (prueba del suero acidificado) positiva, y en algunos pacientes los precursores hematopoyéticos son anormalmente sensibles a la lisis mediada por complemento.

● Diagnóstico

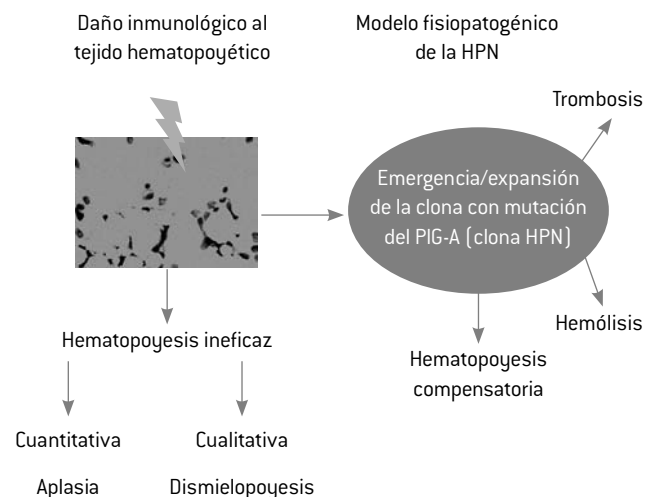
En general, la anemia es grave, con cifras de hemoglobina inferiores a 6.0 g/dl; la leucopenia y la trombocitopenia son comunes, aunque la supervivencia y la función plaquetaria son normales. Por otra parte, hay signos de hemólisis, como

● Cuadro 14-3

Hemoglobinuria paroxística nocturna. La experiencia mexicana

Patología	Pacientes (%)
Aplasia	72 [44]
Hemólisis	47 [29]
Mielodisplasia	41 [25]
Trombosis	4 [2]
Total	164

Góngora-Biachi RA. Rev Invest Clin 1997; 49/supl: 85-8.



● Figura 14-3

Góngora-Biachi RA. Rev Invest Clin 1997; 49/supl: 85-8.

incremento de la cifra de reticulocitos, policromatofilia, aumento de la LDH y de la bilirrubina no conjugada, y descenso de la cifra de haptoglobina. Asimismo, hay ferropenia por hemosiderinuria crónica.

En la médula ósea se observa hiperplasia normoblástica, hipoplasia o aplasia global, según el grado de insuficiencia hematopoyética, pero en muchos casos la celularidad es normal.

Pruebas serológicas

El diagnóstico de la HPN se basa en pruebas serológicas especiales que detectan la sensibilidad de los glóbulos rojos a la lisis mediada por concentraciones mínimas de complemento. Varias de estas técnicas dependen de la activación de la vía alternativa del complemento.

Prueba de Ham

Se basa en la susceptibilidad de los eritrocitos HPN a la lisis en suero humano acidificado; se considera la prueba diagnóstica cuando resulta positiva, comparada con el control respectivo a base de eritrocitos de individuos sanos.

Prueba de la sacarosa

Se interpreta de manera similar a la anterior.

Prueba de citofluorometría

La demostración, empleando anticuerpos monoclonales, de la ausencia de las proteínas de membrana ligadas al GPI (CD55 y CD59) sobre los glóbulos rojos y/o granulocitos por medio de la citometría de flujo, es el mejor método de diagnosticar la HPN. Este método es sensible y específico, y proporciona información sobre la proporción de poblaciones celulares anormales.

● Diagnóstico diferencial

En general, la HPN debe considerarse en cualquier paciente que presente:

- Signos de hemólisis intravascular de causa no precisada, sobre todo cuando se acompaña de hemoglobinuria.
- Pancitopenia relacionada con hemólisis.
- Déficit de hierro persistente e inexplicable, en particular cuando se acompaña de hemólisis.
- Trombosis venosas recurrentes, sobre todo abdominales.
- Ataques reiterados de dolor abdominal, lumbalgia o cefaleas en individuos con hemólisis crónica.

La HPN debe diferenciarse, mediante los estudios serológicos apropiados de la anemia diseritropoyética congénita tipo II (HEMPAS), de las anemias hemolíticas por anticuerpos, como la hemoglobinuria paroxística por frío; del síndrome por crioaglutininas; de la hemoglobinuria de esfuerzo, y de la anemia hemolítica por prótesis cardíaca.

● Tratamiento

En la HPN se han utilizado diferentes métodos terapéuticos, pero, con excepción del trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica, ninguno se considera curativo.

El tratamiento de la HPN se divide en tres aspectos fundamentales:

- Corrección de la anemia.
- Prevención y tratamiento de la trombosis.
- Modificación de la hematopoyesis.

Corrección de la anemia

El componente hemolítico de esta enfermedad es resultado de la activación del complemento. Los glucocorticoides en dosis de 1 mg/kg/día constituyen el fármaco preferido para prevenir este hecho y disminuir la hemólisis. Aunque su mecanismo de acción no está claro, podrían inhibir la activación del complemento por la vía alternativa o estabilizar la membrana del eritrocito. Como resultado de la hemólisis, se pierden grandes cantidades de hierro por la orina en forma de hemoglobina y hemosiderina; por tanto, se necesita administrar un complemento de hierro. Las transfusiones son necesarias para controlar la anemia, pero deben ser con concentrado globular.

Eculizumab

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que al unirse a C5 bloquea la formación subsecuente del complejo de ataque de membrana, que constituye el componente citolítico del complemento (C6-C9). Es altamente efectivo para prevenir la hemólisis intravascular, reduciendo de manera considerable los requerimientos transfusionales; mejora la anemia y la calidad de vida del paciente al controlar los síntomas constitucionales debilitantes asociados a la hemólisis intravascular crónica. Después de un periodo inicial de una dosis semanal, el eculizumab se administra por vía intravenosa en infusión cada dos semanas. Aunque es bien tolerado, el eculizumab aumenta el riesgo de infecciones por *Neisseria* y se debe vacunar contra *Neisseria meningitidis* antes de su administración. El eculizumab no tiene ningún efecto sobre el defecto clonal subyacente, por lo que el tratamiento es de por vida, lo que resulta caro, estimándose hasta en 400 000 dólares el costo anual. Antes de indicarse el tratamiento es necesario evaluar el tamaño del clón HPN por la expresión de PIG-A por medio de citometría de flujo de las células polimorfonucleares (PMN), la tasa de hemólisis, reflejada en la concentración de deshidrogenasa láctica (DHL), y el grado de falla medular, evaluada por la biometría hemática, el recuento de reticulocitos y el aspirado y biopsia de la médula ósea. Los pacientes que se beneficiarán de la administración del eculizumab son aquellos con un clón HPN grande, cuyas manifestaciones clínicas reflejen una tasa de hemólisis intravascular severa. En cambio, los pacientes con un clón HPN pequeño, con datos predominantes de falla medular, tendrán escaso beneficio del uso de eculizumab (cuadro 14-4).

● **Cuadro 14-4**

Clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)				
Categoría	Tasa de hemólisis intravascular	Médula ósea	Citometría de flujo	Beneficio del eculizumab
Clásica	Florida [hemoglobinuria macroscópica es frecuente o persistente]	Hiperplasia eritroide y morfología normal o casi normal	>50% de las células PMN¶ son deficientes en PIG-A*	Sí
HPN en el contexto de síndromes de falla medular§	Escasa a moderada [hemoglobinuria macroscópica intermitente o ausente]	Evidencia de la existencia de otros síndromes de falla medular§	El % de PMN¶ deficientes en PIG-A* es <30%	Depende del tamaño del clón HPN
Subclínica	No hay evidencia clínica o bioquímica de hemólisis intravascular	Existe evidencia de un síndrome de falla medular concomitante	Existe evidencia de una pequeña población (<1%) de PMN¶ deficientes en PIG-A* detectada por citometría de flujo de alta resolución	No

§: síndromes mielodisplásicos; aplasia de la médula ósea.

¶: polimorfonucleares.

*: proteínas asociadas a fosfatidilinositolglicano [phosphatidylinositol glycan, PIG, por sus siglas en inglés].

Prevención y tratamiento de la trombosis

La trombosis aguda es una urgencia y como tal debe ser tratada. Deben administrarse trombolíticos, como la estreptocinasa, la urocinasa y el activador tisular del plasminógeno, a menos que estén contraindicados.

Durante la trombosis aguda, el paciente debe recibir heparina de manera repetida, seguido por la vigilancia cuidadosa de los parámetros de anticoagulación. Después que pasa el ataque agudo, el individuo ha de recibir terapia anticoagulante a base de derivados de la warfarina por un periodo no menor de seis meses.

Modificación de la hematopoyesis

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento del defecto de la función hematopoyética era difícil e ineficaz. Con el propósito de modificar la hematopoyesis se han utilizado en esta enfermedad tres métodos: la estimulación linfocítica, la inhibición linfocítica y el trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica.

Andrógenos

Se ha observado que tienen un efecto limitado; pueden estimular la hematopoyesis en algunos pacientes. Suelen ser más eficaces en los casos con hipoplasia medular acentuada. Los compuestos más utilizados son el danazol, la fluoximesterona y la oximetazona. En fecha más reciente, se han utilizado citocinas recombinantes, como la eritropoyetina y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), los que generalmente son poco eficaces y difíciles de administrar.

Globulina antitimocito

Con base en la suposición de que los linfocitos T modifican la hematopoyesis y es posible que desempeñen una función

importante en la disminución de ésta, se ha administrado globulina antitimocito (GAT) obtenida de equinos a pacientes con anemia aplásica, lográndose 60% de remisión. Tomando en cuenta las similitudes de la HPN y la anemia aplásica, a pacientes con deficiencia en la hematopoyesis se les ha administrado GAT, corrigiéndose las citopenias en el 70% de los casos, principalmente la trombocitopenia.

Trasplante alogénico de células hematopoyéticas de sangre periférica

Es el único tratamiento curativo de la HPN.

Otras medidas

El dextrán de alto peso molecular bloquea la hemólisis de la HPN *in vitro* y se aplica en el control temporal de las crisis secundarias a infecciones, traumatismos y reacciones transfusionales.

La esplenectomía no es eficaz y en ocasiones causa la muerte.

● **Pronóstico**

La HPN es una enfermedad crónica con una supervivencia media de 10 a 15 años. Aproximadamente 25% de los pacientes sobrevive 25 años o más después del diagnóstico. La mayor causa de morbilidad y mortalidad son las trombosis y las infecciones.

En un 33% de los pacientes la gravedad de la enfermedad disminuye con el tiempo; se han descrito casos de remisión espontánea de la HPN. Esto sugiere que las clonas anormales pueden perder gradualmente su ventaja proliferativa o de supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Beutler E.** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;469-475.
- Brodsky RA.** Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev*, 2007;65-74.
- Parker CJ.** The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol*. 2007;35:523-33.
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV.** Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 1995;333:1253-1258.
- Parker CJ, Ware RE.** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. En: Greer P, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1203.
- Rosse WF, Nishimura J.** Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol*, 2003;77:113-120.
- Parker C, Omine M, Richards S, et al.** Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-709.

Hemocromatosis

15

Dr. Guillermo J. Ruiz Delgado • Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles • Dr. Miguel A. Gómez Guijosa

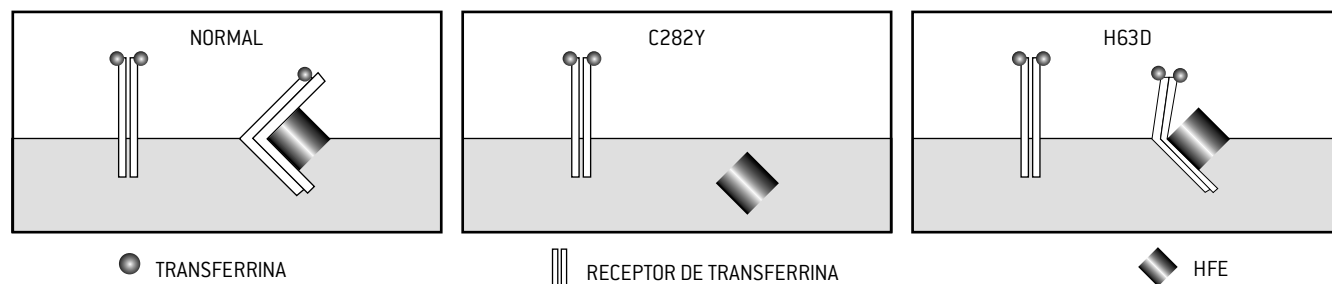
La hemocromatosis hereditaria (HH) es una alteración del metabolismo del hierro muy frecuente entre individuos de origen caucásico (1 de cada 200 a 300); en México se presenta con la misma frecuencia. El defecto fundamental que caracteriza a esta enfermedad conduce a un aumento de la absorción intestinal de hierro, lo que causa su acumulación gradual en hígado, páncreas, corazón, hipófisis, articulaciones y otros órganos. Esta acumulación causa daño tisular y, algunas veces, insuficiencia orgánica, quizá como resultado de daño lisosómico y liberación subsecuente de enzimas lisosómicas. En el caso específico del hígado, el daño conduce a fibrosis periportal y, en algunos casos, cirrosis e insuficiencia hepatocelular.

● Herencia

La hemocromatosis hereditaria (HH) se hereda como un carácter autosómico recesivo. La relación masculino-femenino es de 5:1. El padecimiento deriva de por lo menos dos mutaciones en el gen HFE, antes llamado gen HLA-H, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (p21.3): un cambio de G por A en el nucleótido 845 (845A-G), que causa sustitución de Cis por Tir en el codón 282 (C282Y), y un cambio de C por G en la posición 187 que causa mutación de His a Asp en

el codón 63 (H63D). La figura 15-1 muestra cómo esas dos mutaciones impiden la inactivación de la transferrina, lo que da como resultado mayor captación de hierro por medio de la transferrina activa a través de diversos tejidos corporales; en consecuencia, esto genera acumulación de hierro tisular y, algunas veces, insuficiencia orgánica, quizá secundaria a daño lisosómico y liberación subsecuente de enzimas lisosómicas.

Existe una relación clara entre la HH y la mutación C282Y: más de 90% de los pacientes con HH en el Reino Unido son homocigotos para esta mutación; sin embargo, en Italia y Francia menos de 70% de los casos de HH son homocigotos para C282Y. Asimismo, también es evidente el vínculo de la enfermedad con la mutación H63D, y es posible que dependa de la existencia de heterocigotos compuestos: C282Y/H63D, quienes se encuentran en riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro significativa. Por ello, la meta en todo paciente con HH es investigar esas dos mutaciones, las cuales en conjunto corresponden al 90% de todos los casos de HH. Otras causas mucho menos comunes de HH son la mutación S65C del gen HFE, así como la presencia de mutaciones no relacionadas al gen HFE, como mutaciones del gen de la hemojuvelina o hepcidina (denominadas ambas como hemocromatosis juvenil o tipo 2), mutaciones del gen de la transferrina 2, o mutaciones del gen de la ferroportina.



● **Figura 15-1**

En condiciones normales, la proteína HFE, codificada por el gen HFE, hace que disminuya la afinidad entre el receptor de transferrina y la transferrina acoplada al hierro. Cuando existen las mutaciones C282Y o H63D del gen HFE, aumenta la afinidad entre el receptor de transferrina y la transferrina, lo que da lugar a mayor captación del hierro a través de la transferrina por diversos tejidos.

En México, sólo 50% de los pacientes con HH tiene alguna de las dos mutaciones, lo que sugiere la existencia de otras mutaciones del gen HFE o de otros genes aún desconocidos. Las frecuencias alélicas en México para las mutaciones C282Y y H63D son de 0.013 y 0.062, respectivamente, cifras similares a las informadas en caucásicos. En algunas poblaciones caucásicas, la mutación del gen C282Y de la hemocromatosis es un factor de riesgo para el desarrollo de leucemia y otras neoplasias. En mestizos mexicanos, hemos informado que las mutaciones de dicho gen no son factores de riesgo para la aparición de trastornos malignos hematológicos. Sólo los sujetos homocigotos o heterocigotos compuestos para el gen HFE tienen enfermedad sintomática, en tanto que los heterocigotos pueden manifestar anomalías menores en el metabolismo del hierro (p. ej., niveles de hierro sérico alto o saturación de transferrina alta), pero no sobrecarga progresiva de hierro ni enfermedad manifiesta.

● Cuándo sospechar hemocromatosis hereditaria

El primer paso en el diagnóstico de HH es sospechar el padecimiento; la regla de las tres "A" puede ayudar: astenia, artralgias y aminotransferasas (transaminasas) altas. El segundo paso supone pruebas de laboratorio que demuestren alteraciones en el metabolismo del hierro. Por último, el tercer paso implica comprobar el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. La figura 15-2 resume la estrategia para el diagnóstico. La HH debe sospecharse:

1. Cuando el porcentaje de saturación de la transferrina es anormal en varias ocasiones (por arriba de 60%).
2. En parientes consanguíneos de enfermos de HH.
3. En sujetos con artritis como síntoma de presentación: la artritis de la HH semeja a la de la osteoartritis, pero en ella no están afectadas de manera prominente las articulaciones metacarpofalángicas.
4. En sujetos con crecimiento asintomático del hígado o con alteración en pruebas de función hepática.
5. En individuos con diabetes de distribución familiar.
6. Cuando hay hiperpigmentación.
7. En sujetos con insuficiencia cardíaca refractaria o arritmias difíciles de tratar, en especial adultos jóvenes.
8. En personas con hipogonadismo.

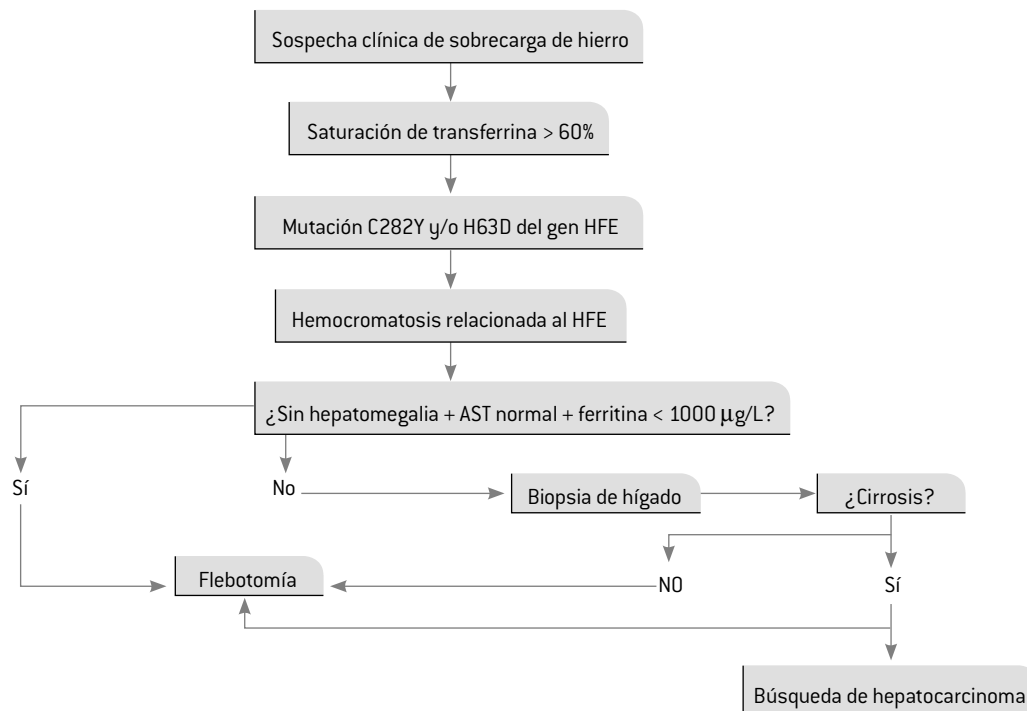
Las pruebas de laboratorio más útiles en el diagnóstico son:

Saturación de transferrina sérica mayor de 60%

En 92% de los casos se ha demostrado que la saturación de transferrina mayor de 60% en más de dos ocasiones predice el estado homocigoto de la HH.

Incrementos de las concentraciones de ferritina sérica

Este resultado debe interpretarse con mucho cuidado, porque los valores normales varían para cada laboratorio y deben ser valorados en el contexto de la situación clínica, ya que



● **Figura 15-2**
Flujograma de la estrategia para hacer el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria.

pueden incrementarse en procesos inflamatorios, enfermedad hepática y cáncer; por otro lado, pueden ser normales en hemocromatosis temprana precirrótica. Además, hoy día se identifican con mayor frecuencia personas con hiperferritinemia, debido a la tendencia actual de determinar los niveles de ferritina como parte de las valoraciones integrales y sistemáticas de los estados de salud; sin embargo, esto no siempre implica sobrecarga de hierro ni HH. Los valores de ferritina mayores de 1000 µg/L se asocian con cuadro clínico de sobrecarga de hierro a nivel tisular.

Identificación de las mutaciones H63D y C282Y del gen HFE

Es importante recordar que en México sólo 50% de los pacientes con HH tiene alguna de estas mutaciones, por lo que su ausencia no debe excluir el diagnóstico de HH.

Biopsia hepática con tinciones histoquímicas para hierro

Es útil para establecer el diagnóstico definitivo cuando cualquiera de las dos primeras pruebas es anormal en más de dos ocasiones. En la fase terminal de la enfermedad sintomática, la concentración de hierro hepático es mayor de 1 g % de peso seco y suele estar relacionada con cirrosis. La etapa precirrótica de la enfermedad se vincula con un grado menor de acumulación de hierro; sin embargo, aún se desconoce la concentración crítica del mineral antes que ocurra daño tisular. En la actualidad se empieza a utilizar la resonancia magnética como método para detectar los depósitos de hierro a nivel hepático. En fecha reciente se ha descrito que en los individuos con concentraciones séricas de ferritina mayores de 1000 µg/L, incremento de la aminotransferasa de aspartato (> 40 UI/L), recuento plaquetario menor de 200 000 plaquetas/µl y que sean homocigotos para C282Y presentan cirrosis en el 80% de los casos.

Por su parte, la prueba de excreción, con desferoxamina, no tiene valor en el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria.

● Estudio en los familiares

En todos los familiares en primer grado de los enfermos con HH, se deben realizar los siguientes estudios:

1. Historia clínica completa y exploración física, en busca de hepatomegalia, diabetes mellitus, artritis, hipogonadismo y pigmentación cutánea.
2. Pruebas de hierro sérico, transferrina, así como ferritina.
3. Estudios de biología molecular, para investigar las mutaciones H63D y C282Y del gen HFE, sobre todo en hermanos e hijos, e identificar homocigotos en riesgo de enfermedad manifiesta y heterocigotos compuestos.

● Tratamiento

El tratamiento de la hemocromatosis hereditaria (HH) consiste en flebotomías, en un principio frecuentes, para eliminar el exceso de hierro y luego, como parte de un programa de mantenimiento, para evitar la reaccumulación. Cuando la sobrecarga de hierro es grave, deben hacerse sangrías de 500 ml una o dos veces por semana, a fin de provocar anemia leve o moderada sin síntomas y, como consecuencia, estimular la producción de eritrocitos. Una vez eliminado el hierro excesivo de depósito, lo que puede significar uno a dos años de tratamiento para eliminar 20 a 40 g de hierro, los pacientes deben ser sometidos a sangrías cada tres a cuatro meses para mantener las reservas de hierro en límites normales bajos (ferritina menor de 50 µg/L).

Vigilancia del tratamiento

La primera parte del tratamiento consiste en medir el hematócrito y la hemoglobina antes de cada flebotomía; la frecuencia del tratamiento se determina por la tolerancia de cada paciente a las sangrías semanales. El punto final de esta etapa debe ser la estabilización del hematócrito cinco puntos abajo del nivel previo al tratamiento, una vez que se demuestre deficiencia de hierro, usando niveles bajos de saturación de transferrina.

A partir de este momento, los pacientes entran a la fase de mantenimiento, que consiste en tres o cuatro sangrías al año. Esta fase también debe vigilarse con cuantificación de niveles de hemoglobina, hematócrito y saturación de transferrina cada año. Los niveles de ferritina suelen disminuir de manera progresiva con las flebotomías, pero no se usan con regularidad para vigilar la respuesta a las sangrías por su costo y por la posibilidad de que se presenten alteraciones por otros motivos. La biopsia hepática sólo debe repetirse si aparecen otros problemas.

Los quelantes de hierro en HH sólo están indicados cuando hay contraindicaciones para flebotomías (insuficiencia cardíaca, etc.); los aprobados actualmente son la administración crónica subcutánea de desferoxamina y la administración oral de deferasirox con la ventaja de su vía de administración y la desventaja de su costo alto.

● Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con HH ha mejorado gracias a las flebotomías (sobre todo durante la fase precirrótica). La HH es hoy una de las pocas enfermedades genéticas controlables y con un tratamiento sencillo y muy barato. Muchas complicaciones del padecimiento se pueden evitar con el tratamiento, como cardiopatía, diabetes e incluso algunos casos de cirrosis: la astenia mejora mucho con las flebotomías, así como la hiperpigmentación cutánea y la hipertransaminasemia; por el contrario, la diabetes no mejora mucho y se han publicado casos que desarrollan diabetes después de iniciadas

las sangrías; la artritis tampoco mejora de manera considerable y también hay casos en los que esta complicación se ha desarrollado después de iniciadas las flebotomías; la impotencia y esterilidad no mejoran, como tampoco la cirrosis ni el carcinoma hepatocelular.

El desarrollo de carcinoma hepatocelular puede complicar el padecimiento en 30% de los individuos, sobre todo en varones. Debe señalarse que hasta la fecha no se han dado a conocer casos de hepatocarcinoma en HH en ausencia de cirrosis hepática. Los que presentan cifras de ferritina mayores de 1000 µg/L tienen un riesgo alto de carcinoma hepatocelular. En consecuencia, la cirrosis del hígado representa una fase crítica en la evolución natural de la hemocromatosis hereditaria, y es prudente hacer todo lo posible por diagnosticar esos casos en la etapa asintomática precirrótica.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams PC.** The modern diagnosis and management of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;23:1681-1691.
- Beutler E.** Hemochromatosis genetics and pathophysiology. *Annu Rev Med*, 2006;57:331-347.
- Beutler E.** Disorders of iron metabolism. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;511-553.
- Brissot P, De Bels F.** Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology*, 2006;36-41.
- Brissot P.** Hemochromatosis at the intersection of classical medicine and molecular biology. *Proc Acad Sci*, 2001;324:795-804.
- Brittenham CM, Weiss C, Brissot P, Lainé F, Cuillymarch A, Cuyader D, Moirand R, Deugniey Y.** Clinical consequences on new insights in the pathophysiology of disorders of iron and heme metabolism. En: Schechter CP, Berliner N, Telen MJ (eds.). *Hematology*, 2002. The American Society of Hematology Education Program Book. USA: Washington DC, 2002;39-50.
- Franchini M, Veneri D.** Recent advances in hereditary hemochromatosis. *Ann Hematol*, 2005;84:347-352.
- Motola KD, Zamora VD, Uribe M, Méndez SN.** Hepatocellular carcinoma: an overview. *Ann Hepatol*, 2006;5(1):16-24.
- Pietrangelo A.** Hereditary hemochromatosis –a new look at an old disease. *N Engl J Med*, 2004;350(23):2383-2397.
- Ruiz AGJ.** Hemocromatosis hereditaria (genética o idiopática). *Rev Invest Clín (Méx)*, 1985;37:395-398.
- Ruiz AGJ, Abreu DG, Ruiz DGJ.** Hemocromatosis hereditaria: una visión práctica. *Medicina Univ*, 2002;4:12-14.
- Ruiz AGJ, Garcés EJ, Celbart T, Monroy BM, Reyes NV, Juárez MJL, González CML, Ramírez CFJ, Gallegos AD.** Analysis of HFE-Codon 63/282 (H63D/C282Y) gene variants in mexican mestizos: blood donors and patients with hereditary hemochromatosis. *Arch Med Res*, 2000;31:422-424.
- Ruiz AGJ, Garcés EJ, Reyes NV, Sánchez AFJ, Ruiz DC, Jiménez CC, Carrera B.** Heterozygosity for the H63D mutation in the hereditary hemochromatosis (HFE) gene may lead into severe iron overload in 13-thalassemia minor: observations in a thalassemic kindred. *Rev Invest Clín (Méx)*, 2001;53:117-120.
- Ruiz AGJ, Morales TA, Cruz DG, Reyes NV, López MB, Ruiz DGJ, Garcés EJ.** HFE-codon 63/282 (H63D/C282Y) gene variants in mexican mestizos are not risk factors for leukemia. *Arch Med Res*, 2006;37(1):65-67.
- Ruiz DGJ, Fernández LD, Herrero HS, Mancillas AL, León RE, Zavala GC.** Hemocromatosis hereditaria: informe de un caso y breve revisión de la bibliografía. *Med Int Méx*, 2005;21:156-160.

Breve historia de la hematología II. Las leucemias

16

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Leucemias

Antecedentes

Aunque la palabra “cáncer” fue utilizada por Galeno, no hay evidencia de que en esa época se conocieran las neoplasias hematológicas. De hecho, las primeras observaciones de los eritrocitos las hizo van Leeuwenhoek en 1674, en tanto que los glóbulos blancos los describió el anatomista francés Joseph Lieutaud en 1749, a los que llamó “*globuli albicantes*”, un cuarto de siglo antes que el prestigioso anatomista inglés William Hewson describiera el linfocito, en 1774. Hacia el mismo año de 1749 Senac describió los “glóbulos blancos del pus”. De esta manera, el pus y la inflamación eran los conceptos imperantes en la hematología hasta la primera parte del siglo XIX, y de hecho, no hay una sólida evidencia de casos clínicos descritos que llenaran la descripción de la leucemia antes del siglo XIX.

Un cambio de rumbo en la hematología habría de ocurrir en 1845, cuando John Bennett, en Edimburgo, realizó la necropsia de John Menteith, un paciente de 28 años con un tumor esplénico que falleció con lo que luego Bennett publicó como “Un caso de hipertrofia del bazo e hígado en el que la muerte tuvo lugar por supuración de la sangre”. Concluyó que toda la sangre estaba afectada y que el paciente había sufrido una transformación dentro de su sistema sanguíneo, y no una inflamación. En su informe, dibujó por vez primera las células malignas de un individuo con leucemia. Probablemente este sujeto sufría de una leucemia granulocítica crónica (LGC). Es en el artículo de Bennett, publicado en el *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, que la leucemia fue reconocida por primera vez como una entidad independiente. Resulta interesante que en el mismo número de la revista Craige publicó un caso similar al de Bennett, aunque menos detallado en su descripción patológica.

Rudolph Virchow, en Berlín, publicó el segundo caso de leucemia, el de una mujer de 50 años con una enfermedad crónica y crecimiento del bazo, que murió cuatro meses después. Durante la necropsia, Virchow encontró en todos los vasos sanguíneos, lo que describió como una sustancia semejante al pus, con células con características morfológicas

que corresponden a una leucemia linfocítica crónica (LLC). El informe de Virchow apareció en noviembre de 1854, sólo seis semanas después del de Bennett.

Nomenclatura y tinciones. Origen de la sangre y de la leucemia

El término “sangre blanca” se usó por primera vez en 1729 por Beal, y después por Lower, en 1749. Virchow introdujo el término “leucemia” después de publicar su segundo caso en 1847, en tanto que Bennett prefería usar el término “leucocitemia”. El mismo Virchow publicó un tercer caso en 1849, el de un paciente con gran esplenomegalia, concluyendo que había dos tipos de la enfermedad, la esplénica y la linfática, según su sitio de origen, que hoy sabemos corresponden a la LGC y a la LLC, respectivamente. El primero que utilizó el microscopio para el diagnóstico de leucemia en un paciente vivo fue el Dr. Henry Fuller, el año siguiente al de las descripciones de Bennett y Virchow, 1846, en el Hospital St. George, de Londres.

Sería el mismo Henry Fuller el que describiría por vez primera la leucemia de la infancia, en 1850. El caso correspondió a una niña de nueve años, con ocho meses de evolución, hemorragia gingival, hipertrofia de las encías, esplenomegalia y “leucocitemia”, con glóbulos blancos grandes y de tamaño variable.

La primera serie de pacientes con leucemia la describió Bennett en 1852 y consistió en 35 casos. El primer caso de leucemia en América fue el que describió el Dr. G. B. Wood, en 1852 en Filadelfia.

Aunque ni Bennett ni Virchow sabían la causa, origen, ni el mecanismo de la leucemia, fueron capaces de separar y distinguir sus datos clínicos y establecerla como una entidad independiente y separada de los “corpúsculos del pus”, es decir, de la leucocitosis que acompaña a los procesos infecciosos.

En 1854 inició una controversia sobre la prioridad en el descubrimiento entre Bennett y Virchow, impulsada por sus respectivos seguidores. En 1858, Virchow terminó con la polémica, cuando afirmó públicamente que la enfermedad había sido identificada por Bennett poco antes que él.

En 1857, Friedrich Würzburg usó por primera ocasión el término leucemia aguda (LA), para describir la enfermedad de un paciente de 46 años que falleció después de sólo seis semanas de evolución. En 1868, Ernst Neumann informó de los cambios en la médula ósea (MO) en la leucemia, estableciendo una asociación entre la fuente de la sangre y la MO. Neumann hizo dos aportaciones fundamentales al estudio de la hematopoyesis, a saber, que las células de la sangre se originan en la MO y que la hematopoyesis es un proceso continuo.

Hacia 1870, Neumann publicó su trabajo más extenso, describiendo de manera detallada las células de MO. Dos años después, en 1872, concluyó que la leucemia era una enfermedad de la médula ósea. Sus estudios lo llevaron a concluir en 1878 que había dos tipos de leucemia, la esplénica (LGC) y la linfática (LLC).

Por la misma época, Giulio Bizzozero, entonces de 22 años, descubrió en Pavia que los eritrocitos no nucleados derivaban de eritrocitos nucleados en la MO y que la formación de glóbulos blancos tenía también lugar en la misma médula. Bizzozero continuó trabajando en hematología y en 1882 identificó la plaqueta. Vendría entonces, en 1877, un gran avance, contribución de un joven estudiante de 24 años, Paul Erlich, quién desarrolló un método de tinción triácida, capaz de distinguir por vez primera entre el núcleo, el citoplasma y los demás componentes celulares, como los gránulos. Erlich introdujo los términos acidófilo (eosinófilo), basófilo y neutrófilo, para describir los tres tipos de granulocitos. La disponibilidad de estas tinciones ayudó a simplificar la clasificación de las leucemias en dos grandes grupos, el mielóide, de células de la médula ósea y el linfóide, de células no granulosas.

Otro de los grandes logros de Erlich fue el describir por primera vez la existencia de una célula ancestral en la serie hematopoyética, que corresponde a la primera referencia a una célula madre o progenitora o tallo de la médula ósea. Erlich sostuvo que la leucemia era una enfermedad primaria del sistema hematopoyético y, con ayuda del microscopio y sus novedosos métodos y técnicas de tinción, inauguró toda una nueva época en la hematología.

En 1900, otro gran hematólogo, Naegeli, realizó un descubrimiento impresionante, el de una célula, que llamó mieloblasto y demostró ser un ancestro de los granulocitos. Igualmente, Naegeli comprobó que el linfoblasto es la célula de la que derivan los linfocitos. Fue aún más allá al afirmar que era posible distinguir en la sangre periférica entre las dos células ancestrales, el mieloblasto y el linfoblasto, para efectuar el diagnóstico de leucemia aguda.

Entonces, hacia finales del siglo XIX ya se había descrito el origen de la sangre; se habían descubierto los medios y técnicas para identificar las distintas células sanguíneas y algunos de sus precursores inmediatos; las dos grandes estirpes celulares se habían establecido, y ya se había descrito la clasificación de los diferentes tipos de leucemia. Lo que faltaba eran formas eficaces de terapia para las recién identificadas variedades de leucemia.

Hacia una terapia de la leucemia

Inicialmente se aceptaba que la leucemia, al igual que la anemia perniciosa, eran enfermedades para las que no existía cura. Sólo se usaba terapia de sostén y paliativa muy rudimentaria, como hierro para la anemia, opiáceos para el dolor, y el yodo como bactericida externo. A este limitado arsenal, se agregó luego el arsénico, primero como la solución de Fowler, consistente en trióxido de arsénico al 1%, y luego por Lissauer, en 1865, para tratar una mujer con LGC, notando que ambas series, la eritrocítica y la leucocítica, resultaban afectadas.

James Blundell, en Londres, ya había descrito muchos aspectos de la transfusión sanguínea entre seres humanos, por lo que al ser la leucemia una enfermedad de la sangre, la transfusión sanguínea también se intentó como una forma de terapia, sin éxito. El primer caso de leucemia tratado con transfusión lo publicó Callender en 1873 en el Hospital St. Bartolomew, en Londres. Poco después, en el Hospital Pediátrico de la misma ciudad, se llevó a cabo la segunda transfusión en una niña con leucemia y púrpura, quien terminó letalmente por hemorragia incontrolable.

En 1895, Wilhelm Roentgen descubrió los rayos X, que también se usaron, sin éxito, para tratar la leucemia.

La epidemiología de la leucemia se empezó a estudiar formalmente en Chicago, en 1915, cuando Churchill informó de un grupo de 15 pacientes pediátricos, mostrando que en los casos agudos la evolución era corta, de días a meses, y con un margen de edad de cinco meses a 10 años. Dos años después, en 1917, Gordon Ward analizó una serie de 1457 casos de todo tipo de leucemia, identificando la LA como una enfermedad primordialmente de la infancia, con mayor incidencia en los niños menores de cinco años de edad, y sin ninguna evidencia de un origen infeccioso, lo que acabó con esa noción. Aubertin, en París, hizo el primer informe del desarrollo de un grupo de casos de leucemia mielóide aguda (LMA) en cuatro adultos, en 1923.

En el decenio siguiente se llevaron a cabo dos avances notables, la técnica del aspirado de médula ósea del esternón, en 1927, por Arinkin, en Leningrado, seguida en 1933 por el análisis de la biopsia de la médula, contribución de R. P. Custer.

Tan desesperada era la situación de la terapia de la leucemia en la primera mitad del siglo XX que Maxwell Wintrobe, el gran hematólogo de Filadelfia, escribió en 1945 que “no existe tratamiento específico para la leucemia”. En 1947 se efectuó la exanguinotransfusión como una maniobra desesperada, lográndose la remisión de la leucemia aguda por varios meses, hasta entonces desconocida.

El largo camino hacia la quimioterapia iniciaría como resultado de la Segunda Guerra Mundial, y fue consecuencia del trabajo efectuado por un brillante grupo de investigadores formados durante ese conflicto. Todo inició con la observación de que el gas mostaza, usado como arma química, causaba leucopenia grave, lo que condujo al estudio de las mostazas nitrogenadas en la LA, que resultaron más eficaces en los linfomas.

En Inglaterra se desarrollaron después los alquilantes, como el busulfán, que aún se usa en la LGC; el clorambucilo, en la LLC, y el melfalán, en el mieloma. Casi al mismo tiempo, en 1943, se observó que el recién sintetizado ácido fólico estimulaba el crecimiento de las células leucémicas, por lo que se diseñó la terapia con antifólicos, llevada a cabo por la compañía Lederle, que sintetizó la aminopterina, con considerable éxito terapéutico. Luego, Sydney Farber, de la Escuela de Medicina de Harvard, utilizó la aminopterina primero y el metotrexato después, en el tratamiento de la LA entre 1947 y 1949, demostrando por primera ocasión que la remisión era posible en la LA. El mismo Farber descubriría la utilidad de los esteroides en la LLA, sobre todo de la prednisona, en 1949. En 1951, Elion descubrió la 6-mercaptopurina para el tratamiento de la LA, con la que inició una serie de éxitos en la terapia de las leucemias que continúa en la actualidad.

● Historia de la leucemia granulocítica crónica

Descubridores y sus hallazgos

En 1845, John Hughes Bennett señaló, pocos meses antes que Virchow, la descripción de la leucemia granulocítica crónica (LGC), en Edinburgo. Veinte años antes, en 1825, Velpeau había descrito el caso de una mujer que había muerto con el bazo y el hígado enormemente crecidos, y cuya sangre parecía más bien pus. A este informe siguió el de Paul Donné en Francia, en 1839, el de otra mujer con una gran esplenomegalia y sangre semipurulenta, de la cual más de la mitad consistía en glóbulos blancos.

Párrafos arriba ya se han descrito los hallazgos del numeroso grupo de personajes que contribuyeron a la identificación, definición y tratamiento de las leucemias en general, encabezados por Bennett y Virchow.

En 1856, Virchow publicó un artículo que contenía muchos de los principios de fisiopatología de la leucemia que aún hoy tienen validez, definiendo a la leucemia como un proceso patológico autónomo, progresivo, con un aumento de las células blancas y una disminución de los glóbulos rojos, al que se sumaban cambios notables del bazo e hígado. Virchow propuso la existencia de dos variedades de leucemia crónica, la esplénica (granulocítica o mieloide) y la linfática (linfocítica), en tanto que la forma aguda fue reconocida por Friedrich en 1859, descrita con detalle por Ebstein 20 años más tarde, en 1879.

Cuando por fin fue posible distinguir claramente la morfología de las células de la sangre periférica, gracias al desarrollo de la tinción del FSP por Ehrlich entre 1877 y 1879, quedó claro que ambas formas tenían hallazgos similares en la sangre periférica. Hecho interesante, Sir Arthur Conan Doyle, el autor de Sherlock Holmes, describió “Un caso de leucocitemia”, en la revista *Lancet*, en 1882.

Posteriormente, con la introducción de la tinción de mieloperoxidasa (MPO), se estableció el recuento diferencial característico de la LGC, con un predominio de granulocitos segmentados y otro componente de elementos mieloides.

Para el decenio de 1920 ya se reconocían a la basofilia y la trombocitosis como datos de la LGC en el FSP.

En 1917, Gordon Ward publicó la primera serie de pacientes con LGC, comprendida por 247 casos. A ésta siguió la publicación de Minot, en 1924, de 166 pacientes, con un análisis estadístico del que derivó la probabilidad de supervivencia según un “score pronóstico”, 60 años antes que lo hiciera Sokal. De sus datos se deriva que un paciente sin tratamiento por radiación sobrevivía, en promedio, tres años. La importancia del número de mieloblastos en el FSP la resumió Piney, quien en 1931 escribió... “entre mayor sea el porcentaje de mieloblastos en la sangre, más cerca está el paciente de su fin”. Más de 30 años pasarían para que en 1963 Georges Mathé, en Francia, describiera por primera ocasión la transformación linfoblástica de la LGC, que previamente se suponía que era siempre mieloblástica. Poco antes, en 1960, se había descubierto el cromosoma Filadelfia. En 1947 ya se había descrito la utilidad de la tinción de la fosfatasa alcalina para distinguir la LGC de la reacción leucemoide y los síndromes mieloproliferativos, así como las complicaciones por leucostasis, que tendrían que aguardar otros cuatro decenios, hasta el decenio de 1980, para el desarrollo de la leucoféresis como forma de tratamiento. Aunque ya Virchow había sugerido que la LGC podía ser de naturaleza neoplásica, ésta no fue plenamente comprobada sino hasta después de la Segunda Guerra Mundial y las explosiones atómicas en las ciudades de Hiroshima y Nagasaki, en Japón, en 1945, que se acompañaron de una incidencia alta en el número de casos de leucemia.

Cromosoma Filadelfia y sus productos

Desde 1940 se había intentado encontrar un marcador genético que identificara a la LGC, sin éxito. Transcurrirían 20 años de búsqueda para que en el otoño de 1960 Nowell y Hungerford en Filadelfia cultivaran la sangre de un pequeño grupo de pacientes con LGC. Sorprendentemente, fueron capaces de encontrar un pequeño cromosoma acrocéntrico, que denominaron cromosoma Filadelfia (Ph^1), y que por los siguientes 10 años sería el único marcador cromosómico específicamente ligado a una neoplasia. Al principio, Nowell y Hungerford creían que se trataba de un cromosoma 21, asociado al síndrome de Down. Luego se concluyó que se trataba de una eliminación parcial del cromosoma 22, específicamente del brazo largo. Más de un decenio después, en 1973, la Dra. Janet Rowley comprobó que no se trataba de una eliminación, sino de una translocación hacia el cromosoma 9, $t(9;22)$. Ahora se sabe que el protooncogén ABL, que se localiza por lo general en el cromosoma 9, está translocado al 22 en pacientes con LGC, creando el producto híbrido del gen de fusión BCR-ABL, una cinasa de tirosina citoplásmica, la cual es inhibida por el imatinib, recientemente descubierto. La existencia del cromosoma Filadelfia sirvió para afianzar el concepto del origen unicelular de las neoplasias, o clonalidad. Además, la $t(9;22)$ o la detección del BCR-ABL es muy útil para distinguir con certeza la LGC de otros trastornos mieloproliferativos y de los síndromes mielodisplásicos.

Búsqueda de un tratamiento

Inicialmente se intentó la administración del arsénico, en forma de tónico al 1%, llamada solución de Fowler, con resultados a corto plazo, consistentes en disminución del tamaño del bazo y del recuento de leucocitos, así como mejoría discreta de la anemia. El benceno, como depresor de la MO, se usó por algún tiempo.

La radioterapia dirigida al bazo, usada en 1903 para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, entonces llamada pseudoleucemia, lograba una rápida disminución del recuento de glóbulos blancos y de la esplenomegalia, pero para 1950 se había comprobado que no producía un aumento en la supervivencia a tres años. La esplenectomía se intentó en la LGC desde 1863 debido a su notorio aumento de tamaño, pero sin resultados positivos, por lo que se abandonó.

Los citotóxicos, como el busulfán, causan grave depresión del recuento de leucocitos. El busulfán causaba además daño tóxico a los epitelios y a los pulmones, pero otorgaba una mayor supervivencia que la radioterapia, con la ventaja de administrarse por vía oral, pero sin lograr posponer el inicio de la crisis blástica. El busulfán, administrado a menudo junto con la tioguanina, se utilizó como el tratamiento preferido de la LGC por 35 años, siendo sustituido por la hidroxiurea y el interferón.

El interferón α se introdujo en 1980 en el tratamiento de la LGC, pudiendo inducir una respuesta citogenética en algunos casos y la capacidad de prolongar la supervivencia en la mayoría de ellos. En consecuencia, el interferón se usa en pacientes que no pueden recibir un TMO, disminuyendo la frecuencia de la transformación blástica.

El inhibidor de las señales de transducción, imatinib, que actúa como inhibidor de la cinasa de tirosina, ha venido a ofrecer una nueva esperanza a los pacientes con LGC, ya que puede inducir una remisión molecular en una gran proporción de los casos, prolongar la supervivencia de la mayoría de ellos y lograr la curación en un porcentaje considerable.

Trasplante de MO en la leucemia granulocítica crónica

Todavía hasta el decenio de 1970, la leucemia granulocítica crónica (LGC) era una enfermedad mortal. En ocasiones, se conseguía extender la supervivencia, casi siempre como resultado de la ingestión accidental de grandes dosis de busulfán. Fue hasta 1986 que el trasplante alogénico de médula ósea representó una opción curativa para esta leucemia, sobre todo en pacientes menores de 55 años. La LGC fue la primera leucemia definida, y considerable progreso se ha hecho en su diagnóstico y tratamiento, en áreas como la biología molecular, citogenética, quimioterapia, oncogenes y TMO.

● Historia de la leucemia linfocítica crónica

A modo de introducción: inicio del viaje

Aunque la leucemia ha acompañado a la humanidad desde siempre, el primer paciente del que se sabe con exactitud que fue atendido por un médico por sufrir manifestaciones

de la enfermedad fue un vendedor, el señor Vernis, según lo informó Velpeau, en el París de 1827. Por un largo tiempo, nadie se interesó en este padecimiento, hasta que por azar dos casos, que muy probablemente se trataban de leucemia, fueron publicados en el mismo número de la revista *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, correspondiente a su edición de octubre de 1845. Los médicos que hicieron estos dos informes fueron John Bennett, en un caso, y Craige, en el segundo. El caso de Craige parece corresponder a la primera descripción de la LGC, en un varón de 30 años con una gran esplenomegalia, aunque su descripción no fue tan detallada como la de Bennett.

En cuanto a Bennett, su paciente, John Menteith, tenía un tumor en el lado izquierdo del abdomen. Cuando murió, tras sólo ocho meses de evolución, mostraba un gran crecimiento del bazo, hígado y ganglios linfáticos. El informe del examen de su sangre incluye "... la existencia de pus verdadero, dentro de todo su sistema vascular, e independiente de alguna recolección de la cual pudiera haberse derivado". Los datos parecen corresponder a una leucemia linfocítica crónica, pero pudo muy bien tratarse de un linfoma en fase leucémica.

Seis semanas después, en ese mismo año de 1845, Virchow publicó en Berlín el caso de una mujer de 50 años, Marie Straide, una cocinera con un enorme bazo, quien murió seis meses después de haber ido a consulta. Marie había padecido infecciones cutáneas con furúnculos y abscesos, así como hemorragia nasal abundante, lo que sugiere que pudo sufrir de una leucemia aguda, ya que en su sangre el número de eritrocitos era superior al de los leucocitos.

Sería el mismo Rudolph Virchow quien acuñaría el término "leucemia" dos años después, en 1847, cuando en total ya había reunido 10 casos de la enfermedad.

Por su parte, Bennett utilizaba el término "leucocitemia", reuniendo a esa fecha 33 pacientes. Uno de los casos de Virchow parece ser el primero de LLC descrito, en 1846, el de un paciente con adenomegalias generalizadas, sin esplenomegalia.

Virchow, quien obtuvo el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1908, fue también el primero que clasificó las leucemias en esplénicas, con esplenomegalia y células con citoplasma lleno de gránulos y núcleos irregulares y lobulados, y la linfática, con citoplasma sin gránulos y un núcleo redondo y regular.

El Dr. Ernst Neumann, que se mencionó ya en este capítulo, distinguió en 1878 la "hiperplasia pioide", con células densamente granuladas, de la "hiperplasia linfadenoides", con células casi carentes de citoplasma y un núcleo redondo y homogéneo.

Turk publicó en 1903 unos criterios diagnósticos para la LLC, señalando la dificultad de distinguirla del linfoma, el cual, destacó, no invadía la sangre ni la médula ósea.

Avances en un nuevo siglo

En 1924, Minot describió en detalle la historia y evolución natural de la LLC en 80 pacientes. También apuntó que la radioterapia, aunque eficaz en disminuir las adenomegalias, no prolongaba la vida. Un éxito terapéutico significativo tarda-

ría decenios en arribar, hasta que en 1955 Galton describió el uso del clorambucilo, a lo que se agregó en 1966 la observación de Shaw con respecto a la utilidad de agregar al régimen terapéutico los corticosteroides. Fue también en el decenio de 1960 que Wintrobe, Galton y Dameshek hicieron contribuciones trascendentales al conocimiento de la LLC, concluyendo que la enfermedad se debía a la acumulación de linfocitos incompetentes inmunológicamente.

Es preciso aclarar que hasta esa fecha se desconocía la función exacta de los linfocitos, los mismos que en 1956 fueron descartados por Boyd en su texto de hematología como posibles productores de anticuerpos. Todavía en 1966 se pensaba que el linfocito era la célula precursora de los eritrocitos.

Esta situación había empezado a cambiar en el decenio de 1950, cuando Medawar *et al.* mostraron que el rechazo acelerado de injertos se podía transferir por los linfocitos, pero no así por los anticuerpos. Se sabía que la célula plasmática producía anticuerpos, ya que el mieloma estaba asociado a una alta concentración de globulinas, y por la demostración de Conos en 1955 de que un antígeno marcado con fluoresceína se fijaba a las células plasmáticas, pero no a los linfocitos. Luego, los esposos Harris demostraron que el linfocito se transformaba en célula plasmática e iniciaba la síntesis de anticuerpo. Ya desde 1909, Davis y Carlson habían probado que los linfocitos son reemplazados cada 24 h de la circulación, proponiendo que o eran destruidos, o recirculaban por los vasos linfáticos hacia la sangre; esta última opción resultó ser la correcta, probando que los linfocitos tenían una larga vida, lo que explicaba la memoria en la respuesta inmune. Cincuenta años después, en 1959, Gowans, en Londres, recuperó del conducto torácico linfocitos marcados radioactivamente que había inyectado en la sangre periférica. Poco después se definió la existencia de dos tipos de linfocitos, a lo que contribuyó el estudio de niños con inmunodeficiencias congénitas por Good y Varco en 1955.

Es sorprendente que Ehrlich hubiese postulado en 1900 que había receptores preformados en las células, los que podían interactuar específicamente con sustancias extrañas. Casi 60 años después, en 1959, McFarlane Burnet postuló que cada linfocito era diferente, predeterminado genéticamente para sintetizar un solo anticuerpo, el cual después del contacto con el antígeno proliferaba y su descendencia sintetizaba el mismo anticuerpo que el linfocito original (proliferación clonal). En 1970, Raff demostró por inmunofluorescencia que algunos linfocitos expresan inmunoglobulina sobre su superficie, como un receptor de antígeno.

Gus Nossal, de Australia, entre otros, mostró que la expresión de IgM es normal en el 7% de los linfocitos de la sangre periférica, pero se aprecia en el 90% de los linfocitos en la LLC, estableciendo entonces que el linfocito de la LLC es de tipo B.

El estudio del inmunofenotipo de la célula en la LLC se definió rápido, estableciéndose que además de la IgM también se expresa IgD, aunque con mucho menor densidad que en los linfocitos B normales. El antígeno CD5 se encontró en casi todas las LLC por medio de anticuerpos monoclonales.

Progreso clínico en la era moderna

Después que se definió el inmunofenotipo de la LLC se diseñaron dos sistemas de clasificación, el de Rai en Nueva York, en 1975, usando números romanos, y el de Binet, en París, en 1977, que utiliza las primeras tres letras del alfabeto. En 1981 y 1989, un grupo internacional de expertos recomendó la integración de ambos sistemas en uno solo. Otros factores que se han añadido en la consideración del pronóstico son el tiempo de duplicación de los linfocitos, la histología de la MO y las anomalías cromosómicas.

El diagnóstico diferencial de la LLC siempre ha sido un reto, debido a su posible confusión con los linfomas, principalmente el linfocítico bien diferenciado (1974), la leucemia prolinfocítica, la leucemia de células pilosas (1958), y el linfoma esplénico con linfocitos vellosos (1979).

Otra sorpresa aguardaba en este campo, cuando en 1975 Brouet describió la LLC de célula T, en tanto que en 1977 McKenna agregó la leucemia linfocítica de gránulos grandes. En 1986, Matutes agregó la leucemia prolinfocítica de célula T, que es sumamente maligna. Fue el mismo Matutes quien, en 1988, describió el síndrome de Sézary-micosis fungoides.

El conocimiento histórico de la LLC se enriqueció con la identificación de algunas complicaciones peculiares de esta enfermedad, entre ellas las inmunodeficiencias. La hipogammaglobulinemia fue reconocida por Bruton en 1952, y revelada por la ausencia de la fracción γ en la electroforesis de proteínas séricas, acompañándose de la ausencia de anticuerpos y de la falta de isohemaglutininas de grupo sanguíneo. Aún hoy no sabemos por qué la inmunodeficiencia observada en la LLC es más grave que la que acompaña a otras neoplasias linfoides.

El estudio de otra complicación arrojó luz sobre la naturaleza de la LLC: la demostración que la anemia vista en algunos pacientes con LLC podía ser de origen autoinmune, por Winifred Ashby, trabajando en la Clínica Mayo en los años de 1917 a 1921. Damesheck destacaría la importancia de las hemolisinas en la LLC. Sin embargo, habrían de pasar más de dos decenios antes que Robin Coombs desarrollara la prueba de la antiglobulina humana para demostrar la presencia de las inmunoglobulinas en la superficie del glóbulo rojo. Muchos otros autoanticuerpos se han demostrado luego en la LLC, incluyendo los dirigidos contra las plaquetas. Todos ellos, se averiguaría después, son producidos por los escasos linfocitos normales residuales.

Fue Richter, en 1928, quien informó de la transformación de una LLC a un linfoma maligno, muy lesivo clínicamente, lo que puede suceder hasta en 3% de los casos. En 1979, Enno observaría la transformación de la LLC a una leucemia prolinfocítica.

A modo de epílogo

El concepto actual de la LLC es el de una enfermedad que consiste en la proliferación clonal de células anérgicas, antiapoptóticas e inmunitariamente activadas, más que incompetentes. Con frecuencia se inauguran nuevas vías en la

investigación de la LLC, y las anomalías cromosómicas esconden la promesa de revelar más secretos sobre su patogénesis, aunque a la fecha los logros en este aspecto son todavía escasos. La trisomía 12 fue la primera alteración cromosómica reportada en esta enfermedad; sin embargo, aunque han pasado ya 25 años de su descripción, todavía se ignora su significado y su trascendencia. Sorprende también la ausencia del marcador linfocitario CD79b y esta ausencia ayuda a comprobar el diagnóstico.

Como David Galton lo concibió hace 50 años, ahora sabemos que existen en realidad dos variedades de la LLC: aquella que carece de la mutación en los genes de la región variable (V) de la inmunoglobulina, con un curso clínico más severo y una mediana de supervivencia de ocho años, y la que sí posee tal mutación, estable clínicamente y con una supervivencia de 25 años. La presencia o la ausencia de esta mutación se puede determinar en la actualidad por citometría de flujo, examen que se solicita como búsqueda de ZAP-70+, que es una proteína cuya presencia identifica la existencia de dicha mutación, lo que permite adecuar la intensidad de la terapia al pronóstico de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Degos L, Bennett JH, Virchow R, Donne A.** The first description of leukemia. *Hematol J*, 2001;2:1.
- Degos L.** The history of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2003;122:539-553.
- Geary CG.** The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 2000;110:2-11.
- Goldman J.** Chronic myeloid leukemia-past, present, and future. *Semin Hematol*, 2003;40:1-3.
- Gunz FW.** The dread leukemias and the lymphomas: their nature and their prospects. En: Wintrobe MM (ed.). 1a. ed. *Pure and eloquent*. New York: McGraw-Hill, 1980;511-546.
- Hamblin T.** Historical aspects of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2000;111:1023-1034.
- Piller GJ.** Leukaemia. A brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematol*, 2001;112:282-292.

Leucemia linfoblástica aguda

17

Dr. David Gómez Almaguer • Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Definición e incidencia de la leucemia aguda

La leucemia aguda se caracteriza por la proliferación neoplásica de cualquier célula del tejido hematopoyético. Es una enfermedad muy grave que puede causar la muerte en un lapso corto, si no se trata de manera adecuada.

La leucemia se clasifica según la célula de la cual se origina la enfermedad. A esta célula por lo general se le llama blasto; se reconocen dos grandes familias de leucemia aguda: la linfoblástica (LLA) y la mieloblástica (LMA), clasificación muy útil, ya que la leucemia aguda es un padecimiento de comportamiento variable según el tipo de célula afectada.

La leucemia aguda es la enfermedad más importante en la hematología pediátrica, ya que es la neoplasia más común en niños menores de 15 años, grupo en el que constituye el 30% de todos los cánceres; es una causa considerable de muerte tanto en países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo. El 60% de los casos suele ocurrir en personas menores de 20 años, con una mayor incidencia entre los dos y cinco años en los países desarrollados; la LLA representa el 76% de las leucemias en menores de 15 años. El padecimiento afecta de modo predominante al género masculino; la variedad linfoblástica predomina en varones.

En Estados Unidos la incidencia de LLA en menores de 15 años es de 3.3 por 100 000 habitantes; se incluyen formas agudas y crónicas.

En el mundo se diagnostican aproximadamente 240 000 casos nuevos de leucemia aguda de la infancia cada año, de los cuales el 75% ocurre en países en desarrollo.

● Clasificación y biología

La leucemia linfoblástica aguda presenta por lo menos tres variantes morfológicas definidas: L-1, L-2 y L-3; la diferencia entre un grupo y otro se basa en el tamaño, el grado de maduración del núcleo, la presencia de nucléolos y de vacuolas. La L-1 es la más uniforme de todas y la menos indiferenciada, con células de tamaño pequeño y escaso citoplasma; la L-2 consiste en linfoblastos de tamaño variable, nucléolos más evidentes y

menos diferenciados; la L-3 (tipo Burkitt) se caracteriza por células grandes, indiferenciadas, con nucléolos evidentes y numerosas vacuolas que incluyen el núcleo y el citoplasma similares a las observadas en el linfoma de Burkitt. Esta clasificación la propuso hace más de 20 años un grupo de investigadores franco-americano-británicos (FAB); es la clasificación morfológica de mayor aceptación internacional.

La morfología ofrece poca objetividad y numerosas variantes en la interpretación; no revela con claridad las características biológicas de la célula y es poco útil para predecir con certeza el pronóstico de la enfermedad; por ello, en la hematología moderna se clasifica a las leucemias linfoblásticas en subtipos, no sólo según criterios morfológicos, claramente insuficientes, sino considerando también su origen inmunológico y las características genéticas de la diferenciación del linfoblasto. Desde el punto de vista inmunológico, se reconocen tres tipos o subgrupos de LLA:

- “Pre-B temprano”, 65%, CD10+ (antígeno común de la LLA, CALLA+).
- “Pre-B”, 20%, Ig citoplásmica+ (cIg+), y “B madura o tipo Burkitt” (2%), CD19, CD22 e Ig de superficie+ (sIg+).
- “Pre-T”, 13%, CD2+, CD3+ y CD7+.

● Genética molecular

El estudio de las alteraciones en la genética molecular de la LLA ha permitido mayor avance en la comprensión de la fisiopatología de las leucemias, su pronóstico y la elección racional del tratamiento más adecuado. Los hechos que en general se relacionan con el desarrollo de LLA son tres: la expresión aberrante de protooncogenes, las translocaciones cromosómicas que dan origen a genes de fusión que codifican cinasas activas y factores de transcripción alterados, y la hiperdiploidia, resultante en la presencia de más de 50 cromosomas.

Las alteraciones genéticas descritas contribuyen a la transformación leucémica de la célula hematoprogenitora de la médula ósea o de su descendencia inmediata; se alteran así las funciones celulares más indispensables; principalmente se

umenta el potencial de autorrenovación de manera ilimitada, o se impide la diferenciación celular y promueve la resistencia a las señales de apoptosis o muerte celular, todo lo cual contribuye a la supremacía y la perpetuación de las células hematopoyéticas malignizadas. El descubrimiento de los oncogenes y de los factores de crecimiento celular permite guardar esperanza sobre el entendimiento cabal de la etiopatogenia de las leucemias agudas.

En la actualidad se incorpora a la clasificación genética o molecular la presencia de ciertas proteínas que resultan de la alteración de la célula al transformarse en leucémica, lo que a su vez es resultado de las alteraciones cromosómicas; esto permite pronosticar la respuesta al tratamiento y decidir con mayor certeza qué medicamentos se deben utilizar en cada caso. Un ejemplo importante de una anomalía primaria es la translocación 9;22 (cromosoma Filadelfia), que produce una proteína de fusión denominada BCR-ABL que altera los mecanismos de proliferación, supervivencia y autorrenovación de las células hematoprogenitoras, lo que conduce a grandes ventajas de proliferación de la clona leucémica. Este trastorno se presenta en la leucemia granulocítica crónica (LGC), pero también en el 25% de la LLA del adulto y, en menor grado, en la LLA de la infancia (3%).

El ejemplo más notable de los factores de transcripción quiméricos, es decir, los que resultan de la fusión de dos diferentes factores, es el TEL-AML 1, que depende de la translocación 12;21, lo que conduce al cierre de la estructura cromatínica e inhibición de la transcripción, alterando las propiedades de diferenciación y autorrenovación de la célula madre hematopoyética. La conversión de un factor de transcripción activador a uno represor de genes ocurre no sólo en la LLA, sino también en la LMA.

Otra translocación frecuente compromete al gen para la proteína de la leucemia de linaje mixto (LLM); el producto quimérico resultante está presente en al menos 80% de los niños con LLA y en las leucemias secundarias a quimioterapia con inhibidores de una enzima que participa en la replicación del DNA, la topoisomerasa II, por ejemplo el etopósido.

Las translocaciones y los reordenamientos genéticos resultantes tal vez sean por sí mismos insuficientes para causar la leucemia aguda; es probable que se requiera de un segundo grupo de mutaciones que alteran tanto la proliferación como la supervivencia de las células hematoprogenitoras malignizadas. En este grupo de hechos se encuentran la sobreexpresión del receptor FLT-3 de la cinasa de tirosina y las proteínas que participan de manera colectiva en la llamada vía del retinoblastoma, p53, p107 y p130, cuyo papel es controlar la entrada de las células al ciclo celular.

Conocer cada tipo de leucemia y sus características morfológicas, biológicas, inmunológicas y genéticas permite establecer un pronóstico inicial para cada grupo o subgrupo de la enfermedad y a la vez determinar el tratamiento idóneo. El mejor pronóstico será para el paciente con una LLA CALLA+, con translocación (12;21) (TEL-AML 1); por fortuna, es el grupo más frecuente en niños.

Es importante comprender que la leucemia aguda es una enfermedad muy heterogénea desde los puntos de vista clínico

y biológico, y que una valoración inicial inadecuada puede resultar catastrófica para el paciente.

● Anatomía patológica y causas

La célula anormal en la leucemia aguda es el blasto, y el órgano afectado de manera predominante en el cual se origina el proceso patológico es la médula ósea, la cual al momento del diagnóstico por lo general está invadida y en ocasiones reemplazada por estas células; esto explica la disminución de eritrocitos, leucocitos normales y plaquetas que presentan los pacientes, así como los síntomas y signos de la enfermedad.

La leucemia puede infiltrar cualquier órgano o tejido, si bien lo más común es observar infiltración en el bazo, ganglios e hígado; la variedad linfoblástica infiltra los dos primeros con más frecuencia que la mieloblástica. La leucemia mieloblástica aguda puede en cambio infiltrar de manera “caprichosa” sitios poco usuales en la LLA, por ejemplo las encías.

Desde el punto de vista patológico, la simple citomorfología resuelve la mayor parte de las dificultades diagnósticas en manos de personal experto; en algunos casos es necesario recurrir a la tinción citoquímica para el diagnóstico preciso, como cuando se sospecha el diagnóstico de leucemia aguda monoblástica (M-5). Es importante mencionar que la tinción de la mieloperoxidasa (MPO) permite distinguir de manera económica y eficiente una LLA de una LMA en la mayoría de los pacientes. La MPO está presente en forma de gránulos color pardo rojizo en el citoplasma de las células mieloides; es positiva en la mayoría de las LMA, y negativa en los blastos de la LLA.

En otros casos es necesario utilizar anticuerpos monoclonales marcados con enzimas o, de preferencia, fluorocromos (citofluorometría) para identificar antígenos celulares que nos indiquen el linaje exacto de la célula leucémica; esto es particularmente importante en relación con los diferentes tipos inmunológicos de LLA y en la leucemia megacarioblástica (M-7). Como ya se describió, en la actualidad es de suma trascendencia la clasificación molecular basada en la detección de cromosomas o sus genes anormales. La combinación de todos los elementos mencionados para clasificar a las leucemias es lo ideal.

La causa exacta de la leucemia aguda se desconoce. Hay una tendencia familiar, ya que los hermanos de un paciente con leucemia, sobre todo si se trata de gemelos idénticos, tienen mayor riesgo de ser afectados que los que no tienen familiares con este problema. En algunos casos se corrobora claramente la exposición a agentes mutágenos, como la radiación, o a químicos como los derivados del benceno. También es posible que algunos medicamentos como el cloranfenicol, o los antineoplásicos alquilantes, como la ciclofosfamida, puedan causar alteraciones que ocasionen la aparición de la leucemia. Por otra parte, la leucemia aguda es más frecuente en individuos con trisomía 21 y otros trastornos hereditarios, al igual que en los sujetos con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Los virus son en la actualidad muy sospechosos de causar la enfermedad en organismos predispuestos y exis-

ten diferentes modelos o ejemplos en animales que apoyan esta teoría. Con seguridad, la causa de la leucemia es multifactorial y no depende de una sola anomalía.

● Cuadro clínico

El síntoma más común de LLA es la fatiga o debilidad (92%), seguida por el dolor óseo o articular (80%), fiebre (70%), pérdida de peso (66%) y masas anormales (62%); a menudo, el paciente consulta por púrpura (51%), hemorragia (27%) o infección (17%). Los signos más comunes son la esplenomegalia (86%), adenomegalia (76%), hepatomegalia (74%) y dolor a la presión esternal (69%). Casi todos los pacientes presentan palidez y los niños pequeños (lactantes) manifiestan irritabilidad.

Todos los datos clínicos son explicables por la disminución de la hemoglobina y del hematocrito, y por la trombocitopenia y la neutropenia acompañantes, además del aumento del porcentaje de blastos en la médula ósea, sangre, bazo, hígado y ganglios. La LLA también puede afectar el sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico (2%), los riñones, testículos y casi cualquier órgano o sistema, por lo que en ocasiones el cuadro clínico suele ser confuso y remedar otra entidad nosológica. Los niños menores de dos años de edad pueden presentarse con crecimiento masivo del bazo e hígado, hiperleucocitosis, cromosomopatía 11 q23, presencia de linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y respuesta lenta a la quimioterapia.

Las complicaciones más graves que los pacientes pueden presentar son la infección y la hemorragia; de hecho, son las causas más comunes de muerte. El SNC puede infiltrarse hasta en 70% de los casos de LLA y en menor grado en la LMA, si no se toman medidas preventivas; si esto ocurre, los pacientes presentarán los síntomas y signos de la hipertensión endocraneal, como náuseas, vómito y un fondo de ojo anormal.

Por fortuna, el diagnóstico suele ser fácil, ya que se sospecha en una simple biometría hemática (BH) al encontrar los cambios señalados y en ocasiones se confirma cuando se observa leucocitosis (60% de los casos), con un alto porcentaje de blastos, anemia y trombocitopenia. Algunas infecciones virales, como las debidas al citomegalovirus o la mononucleosis infecciosa, pueden dar lugar a confusión; un estudio de médula ósea suele ser suficiente para disipar la duda. Se requiere de un mínimo de 25% de linfoblastos en la médula ósea para establecer el diagnóstico.

En algunos casos de pancitopenia importante, puede haber confusión si el aspirado de médula ósea no es adecuada técnicamente y revisada por personal capaz y experimentado; en estos casos se puede pensar que se trata de anemia aplásica.

El diagnóstico diferencial no es difícil con la excepción de lo ya señalado; poder obtener fácilmente tejido enfermo de la sangre y médula ósea permite aclarar casi siempre con éxito el diagnóstico; rara vez hay confusión como otro tipo de tumores que invaden la médula ósea, como es el caso del neuroblastoma. La distinción con la invasión de la médula ósea por un linfoma no de Hodgkin no es posible por la morfología y la

citofluorometría; para ello, se requiere conocer la distribución de la enfermedad a su inicio.

El aspecto más difícil del diagnóstico, desde el punto de vista técnico, es la clasificación con marcadores citoquímicos, citogenéticos e inmunológicos. Esto tiene en la actualidad gran importancia, pues el pronóstico y el tratamiento óptimo dependen de ello. Desafortunadamente, en los países en desarrollo estos estudios complejos, que requieren tecnología complicada y personal capacitado, no están al alcance de muchos hospitales, además de su costo alto.

Con la conjunción de los datos clínicos, la edad, los resultados de la BH, la clasificación exacta de leucemia, el cariotipo y el subtipo inmunológico se puede dividir a los pacientes en grupos de riesgo diferentes. Los casos de mejor pronóstico son aquellos de niñas entre tres y siete años de edad, con menos de 50 000 leucocitos/ μ l, sin megalias ni infiltración al SNC, con morfología L1 e hiperdiploidia, con trisomías 4, 10, 17 o 21, o ambas, y la translocación 12;21 (TEL-AML1), con subtipo pre-B temprano. Los pacientes que carecen de alguno de los datos anteriores deben ser tratados de manera diferente, ya que se consideran de riesgo alto, en especial si son menores de un año o mayores de 10, si el recuento de leucocitos al diagnóstico fue más de 50 000 por microlitro, se acompaña de adenomegalia u organomegalia masiva, crecimiento testicular, morfología L2, hipodiploidia o translocación 9;22 (BCR-ABL), o ambas cosas.

Otro factor recientemente incorporado es muy simple y práctico: la velocidad de respuesta al tratamiento. Se administra la dosis habitual de prednisona y se valora la respuesta una semana después; si los linfoblastos disminuyen radicalmente o desaparecen de la sangre periférica se considera un dato más de buen pronóstico; por el contrario, la falta de respuesta implica mal pronóstico, aunque otros factores indiquen lo contrario.

● Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento está encaminado no sólo a mejorar la calidad y tiempo de vida del paciente, sino que el objetivo debe ser obtener la curación total de la enfermedad. Ésta se trata con fármacos que atacan a la célula leucémica de diferente manera; para ello, se utiliza una combinación de medicamentos (quimioterapia combinada) que permite eliminar de manera gradual las células leucémicas en la mayor parte de los pacientes, en especial de los niños, para obtener la curación total. En condiciones óptimas, esta curación puede lograrse en el 80% de los niños y hasta en 40% de los adultos que sufren de LLA.

El concepto de "tratamiento total" de la leucemia linfoblástica aguda se originó en Memphis, Tennessee, Estados Unidos, en el Hospital San Judas; básicamente consiste en tratar de destruir la totalidad de las células leucémicas en cualquier sitio que éstas se encuentren. Estas ideas se basan en estudios desarrollados en niños; sin embargo, son aplicables a los adultos a pesar de que la leucemia del adulto se considera biológicamente diferente y más resistente a la quimioterapia. En general, un adulto con LLA se debe tratar con esquemas

de quimioterapia más enérgica, que la que se utiliza en niños; se acepta que el tratamiento con quimioterapia debe continuar por 24 a 36 meses, o más si se presentan recaídas durante este lapso.

La radioterapia juega un papel pequeño y esencialmente se usa con fines paliativos o para tratar la leucemia que infiltra los testículos o el SNC.

El tratamiento se divide en cuatro etapas:

- Etapa I. Inducción a la remisión.
- Etapa II. Profilaxis al SNC.
- Etapa III. Intensificación posinducción.
- Etapa IV. Mantenimiento o terapia continua de erradicación.

A las etapas anteriores les sigue la suspensión del tratamiento y la vigilancia a largo plazo.

En la etapa I, el tratamiento consiste en quimioterapia múltiple combinada; se utilizan de cuatro a ocho medicamentos de modo secuencial, con el fin de destruir la mayor parte de los linfoblastos. Si se obtiene éxito, lo que ocurre en 97 a 99% de los niños y 70 a 90% de los adultos, en un lapso de cuatro semanas la cantidad de células leucémicas se reduce de tal manera que ya no son detectables en la médula ósea; en consecuencia, los valores de la BH y el estado clínico del paciente mejoran de modo notable. A este estado clínico se le llama “remisión” completa, definida por la presencia de menos de 0.01% de linfoblastos entre las células nucleadas de la médula ósea. Los medicamentos más utilizados en niños son la prednisona, la vincristina y la L-asparaginasa; en casos de riesgo alto, el tratamiento se refuerza con fármacos adicionales, como los antracíclicos, los alquilantes o los antimetabolitos. En adultos, los esquemas son muy parecidos; sin embargo, se prefiere el uso inicial de antraciclina en lugar de la enzima L-asparaginasa, en combinación con prednisona y vincristina, seguidos de un tratamiento de “reforzamiento” o “consolidación” (cuadro 17-1).

En la etapa II, el objetivo del tratamiento es destruir las células que potencialmente se pueden o pudieron introducir al SNC. Si esta etapa de profilaxis al SNC no se lleva a cabo,

50 a 70% de los niños y alrededor de 30% de los adultos presentarán datos clínicos de infiltración leucémica, por lo que sus posibilidades de curación disminuyen de manera drástica. La incidencia de LLA en el SNC al momento del diagnóstico es menor al 5%; la pleocitosis, con más de 5 células/ μ l, y la presencia inequívoca de linfoblastos en una tinción del citocentrífugo del LCR establecen el diagnóstico.

Para completar la etapa II, y en vista de que los medicamentos usados por lo general no penetran la barrera hematoencefálica en cantidad suficiente, hay que administrar la quimioterapia intratecal a partir de la primera o segunda semana después del diagnóstico; ésta debe administrarse utilizando fármacos compatibles con el tejido nervioso, como la dexametasona, la hidrocortisona, el metotrexato o el arabinósido de citosina (ARA-C). Se recomienda quimioterapia intratecal cada siete a 15 días, de cuatro a cinco ocasiones, a partir del octavo día después del diagnóstico, y después cada cinco o seis semanas durante por lo menos el primer año del tratamiento, aunque puede extenderse a dos o tres años. Con este esquema, la tasa de recaídas al SNC debe ser menor de 5%.

La radioterapia al encéfalo sólo debe administrarse cuando se ha demostrado la infiltración leucémica, ya que se relaciona con efectos indeseables a mediano y largo plazos en los procesos cognitivos y de aprendizaje.

En la etapa III de intensificación o consolidación posinducción se pretende, una vez que el paciente se encuentra en remisión, erradicar totalmente las células leucémicas residuales que hayan sobrevivido. Para ello, una vez que el individuo terminó su tratamiento sin sufrir recaída alguna se pueden administrar diferentes esquemas, que incluyen dosis altas de medicamentos no utilizados durante la inducción, como el metotrexato parenteral, o la administración de nueva cuenta del régimen de inducción.

Durante la etapa IV de mantenimiento o continuación se administra a diario la 6-mercaptopurina por vía oral, y una vez por semana el metotrexato por la misma vía, además de terapia intratecal, por dos o tres años. De manera periódica, se puede suspender este tratamiento para administrar de nuevo los medicamentos iniciales: vincristina, prednisona, asparaginasa o antraciclina.

Si todas las etapas anteriores se completaron, o hubo recaída de la LLA y ésta se trató con éxito, se pasa a una etapa de vigilancia por un periodo mínimo de dos años. Lo ideal es que la vigilancia sea por toda la vida del paciente.

Un porcentaje cercano a 20% de los pacientes va a sufrir una recaída, sobre todo en el primer año de vigilancia después de suspendido el tratamiento. La recaída es el principal obstáculo para la curación, y los sitios más afectados son la médula ósea, el SNC y los testículos. Menos de 25% de los pacientes que recaen consiguen sobrevivir a largo plazo. Si el paciente sobrevive sin recaídas durante siete a 10 años después del diagnóstico se puede considerar técnicamente curado.

En un pequeño porcentaje de los casos en los cuales hay recaídas es posible conseguir un control total de la enfermedad, en especial cuando las recaídas son en sitios específicos, llamados “santuarios”, como los testículos o el SNC; las recaídas en la médula ósea son las más graves, en particular cuando

● **Cuadro 17-1**
Medicamentos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Vincristina
Prednisona
Doxorrubicina
Daunomicina
Mitoxantrona
Ciclofosfamida
L-asparaginasa
6-Mercaptopurina
Metotrexato
Etopósido

suceden por resistencia de las células tumorales. Por último, el trasplante de células hematopoyéticas, de preferencia de un donador vivo HLA idéntico, por lo regular un hermano, se utiliza cuando el paciente padece de una leucemia difícil de tratar, ha sufrido ya una recaída o cuando el pronóstico inicial es de muy alto riesgo, como en el caso particular de la LLA con un cromosoma Filadelfia (Ph+).

Con los regímenes actuales de quimioterapia se puede obtener la curación en la mayoría de los pacientes (80%), lo que se explica por dos posibles mecanismos: el primero sería que, al utilizar múltiples medicamentos con diferente mecanismo de acción, se puede conseguir la destrucción total de la clona maligna; el segundo mecanismo es que estos fármacos reducen la enfermedad a tal grado que el organismo es capaz, por mecanismos naturales de vigilancia inmune tumoral, de completar la eliminación de las células leucémicas residuales.

Por último, una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes con LLA es la determinación de la enfermedad residual mínima (MRD, *minimal residual disease*, en inglés). Es posible detectar una célula maligna entre 100 000 células normales al utilizar la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*real-time polymerase chain reaction*, PCR-r, por sus siglas en inglés,) o hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH, *fluorescent in situ hybridization*, en inglés) de una muestra de médula ósea. La citofluorometría puede detectar una célula maligna entre 10 000 normales.

La detección de MRD durante la etapa de mantenimiento tiene un alto valor para predecir la recaída de la LLA.

● Leucemia linfoblástica aguda del adulto

En general, la LLA del adulto comparte muchas características con la LLA de la infancia en la mayoría de los aspectos; se señalan algunas diferencias importantes.

La edad de inicio de la LLA del adulto es a los 50 años, aunque se puede observar a todas las edades; un 33% tiene más de 60 años al diagnóstico, con otro valor máximo de incidencia a los 80 años.

Su presentación es por lo general subaguda, con algunas semanas de evolución y con infiltración difusa de órganos linfoides. El frotis de la sangre periférica es casi siempre suficiente para establecer el diagnóstico, el cual se confirma con los métodos adicionales ya descritos para la variante de la infancia.

Clasificación inmunológica

El inmunofenotipo consiste en marcadores comunes de línea B, se incluye la positividad a los antígenos CD19, CD20 y CD22. Según los antígenos presentes, los linfoblastos se clasifican en general como:

- LLA “pre-B”, en el 70%.
- LLA “B madura”, tipo Burkitt, en el 5%.
- LLA “pre-T”, en el 25%.

El inmunofenotipo con mayor significado para el tratamiento y pronóstico es la presencia de las células corres-

pondientes a LLA de célula B madura que expresa en su superficie las cadenas κ o λ , además de CD10, CD19, CD20 y CD22. Estos pacientes responden mal al tratamiento ordinario, pero muestran una excelente respuesta a cursos breves y dosis altas de quimioterapia.

La LLA de célula T tenía un mal pronóstico anteriormente; en la actualidad se ha convertido para algunos centros en un factor pronóstico favorable. El recuento de leucocitos no afecta el resultado final, aun si es de mayor a 30 000, pero menor de 100 000/ μ l.

Diagnóstico molecular

Mediante técnicas modernas de laboratorio, como la búsqueda de reordenamientos en genes específicos por medio de sondas de hibridación (FISH), se sabe que la translocación 12;21 es mucho menos frecuente en los adultos con LLA que en los niños. Sin embargo, el cromosoma Filadelfia es más común en adultos, en los que ocurren menos anomalías en el número de cromosomas. La tasa de remisión es igual en ausencia o presencia del cromosoma Filadelfia en adultos, pero la duración de ésta es corta y la supervivencia escasa con el tratamiento estándar. La lesión molecular más frecuente es la translocación balanceada (9;22) (q34;q11), BCR-ABL, presente en el 25% de los casos.

Las anomalías citogenéticas de mal pronóstico incluyen la hipodiploidia y las translocaciones 9;22 (4;11) (q21;23) (1;19) (q23;p13), que se relacionan con tasas de supervivencia libres de enfermedad menores de 25%, comparadas con el 75% en aquellos pacientes con rasgos citogenéticos favorables, como t(10;14) (q24;q11).

Cuadro clínico

Es muy similar al de LLA de la infancia. La presencia de masa en el mediastino se puede observar en la radiografía de tórax de los adolescentes y adultos jóvenes con LLA de estirpe T. Menos de 10% de los casos tiene invasión del SNC al hacer el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento debe basarse en los resultados de pruebas adicionales de estratificación de riesgo y consiste en las cuatro etapas siguientes:

- Etapas I. Inducción de la remisión.
- Etapas II. Intensificación, uno o más ciclos.
- Etapas III. Profilaxis al SNC.
- Etapas IV. Mantenimiento por dos o tres años.

Pronóstico

Con este esquema de quimioterapia múltiple secuencial, la tasa de curación fluctúa entre 25 y 40%. La mayoría de los pacientes recae, lo que explica el menor éxito que en la variedad de la infancia. La mejoría reciente en el pronóstico depende de diferentes estrategias de quimioterapia basadas

en la identificación de los sujetos de alto riesgo, así como de aquellos con el cromosoma Filadelfia positivo, el 20%, que se relaciona con una tasa muy alta de recaída, con una mediana de supervivencia de ocho a 16 meses, por lo que es necesario intentar trasplante en este grupo de enfermos cuando se obtiene la primera remisión completa. En este grupo de pacientes leucémicos con el cromosoma Filadelfia se utiliza un medicamento conocido como imatinib, el cual es capaz de inhibir a la cinasa de tirosina, enzima que interviene críticamente en el crecimiento de la célula leucémica derivada de la translocación 9;22 y de la presencia del gen quimérico BCR-ABL; las células mueren al ser afectadas por el imatinib. Otros fármacos útiles son el nilotinib y dasatinib, más potentes y de reciente aparición. Estos fármacos han cambiado la expectativa de estos enfermos al igual que de los de leucemia granulocítica crónica. Los resultados mejoran cuando el imatinib se combina con quimioterapia y con trasplante de células hematopoyéticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aplenc R, Lange B.** Pharmacogenetic determinants of outcome in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 2004;125:421-434.
- Biondi A, Cimino G, Pieters R et al.** Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood*, 2000;96:24-33.
- Gómez AD, Ruiz AGJ et al.** Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone marrow transplant*, 2000;25:131-133.
- Gómez AD.** Tratamiento de las leucemias linfoblásticas. En: Ruiz AGJ (ed.). *Leucemias agudas. Temas de medicina interna*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1993.
- Piu CH, Relling MV, Downing JR.** Acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*, 2004;350:1535-1548.
- Pui CH.** Acute lymphoblastic leukemia. En: Lichtman MA, Beutler E, Kippes TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York, McGraw-Hill, 2006;1321-1342.
- Ruiz AGJ, Ruiz AA et al.** Citometría de flujo en la inmunotipificación de las leucemias agudas. *Rev Invest Clín*, 1993;45:93-96.
- Silverman LV, Sallan SE.** Acute lymphoblastic leukemia. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1135-1166.
- Smith M, Arthur D et al.** Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1996;14:18-24.
- Whitlocj JA, Gaynon PS.** Acute lymphoblastic leukemia in children. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2143-2168.

Leucemia mieloblástica aguda

18

Dr. David Gómez Almaguer

● Definición e incidencia

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) se debe a una mutación de la célula madre hematopoyética o de su progenie inmediata; es una de las enfermedades neoplásicas más agresivas y resistentes a la quimioterapia. El diagnóstico diferencial entre la leucemia linfoblástica aguda y la mieloblástica es de vital importancia, ya que el pronóstico y la estrategia terapéutica son muy diferentes.

La enfermedad es heterogénea y predomina en los adultos. La exposición a dosis altas de radiación y de manera crónica al benceno aumenta su incidencia. El predominio de los blastos mieloides sobre el resto de las estirpes celulares, debido a las ventajas de proliferación y supervivencia que se obtienen sobre las células hematopoyéticas normales, conduce a la inhibición de la hematopoyesis normal y la sustituye.

La LMA es la leucemia aguda más frecuente en neonatos, representa sólo un pequeño porcentaje (15%) de los casos que se observan durante la infancia y la adolescencia y el 35% de todos los casos nuevos de leucemia de cualquier tipo. La tasa de mortalidad que se atribuye a la LMA varía de 0.5 por 100 000 personas en niños menores de 10 años, hasta 20 por 100 000 en nonagenarios, con un promedio de 3.4 por 100 000. Esta leucemia representa el 80% de los casos de leucemia aguda en los adultos, y del 15 al 20% de las que se diagnostican en niños. En otros casos, la LMA se presenta como complicación en un individuo que sufre de mielodisplasia. La mediana de la edad al diagnóstico es de 68 años y cuando se manifiesta en el adulto el clon leucémico se ha expandido ya a 10 billones de células malignas.

● Clasificación franco-americana-británica (FAB) y biología

Hay ocho tipos de LMA reconocibles desde el punto de vista morfológico. Las variedades M0, M1 constituyen aproximadamente el 30% de los casos.

M0 Mieloblástica muy indiferenciada (15%).

M1 Mieloblástica con mínima diferenciación (15%).

M2 Mieloblástica con diferenciación (25%).

M3 Promielocítica (5 a 10%).

M4 Mielomonoblástica (10%).

M5 Monoblástica (10%).

M6 Eritroleucemia (5%).

M7 Megacarioblástica (5 a 10%).

La clasificación de las leucemias mieloblásticas es un poco menos útil que en el caso de las linfoblásticas, ya que en general el tratamiento, al igual que el pronóstico, es muy similar entre los ocho subgrupos señalados. Sin embargo, sí existen algunas diferencias que ameritan consideración. La leucemia promielocítica (M3) es la más frecuente en los mexicanos; su frecuencia es hasta del 25 al 30%, muy diferente a lo que sucede en Estados Unidos en donde es sólo del 5 al 10%; se caracteriza por vincularse con el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) y una alta mortalidad por hemorragia, principalmente en el SNC; lo anterior se debe a que al destruirse los abundantes gránulos de los promieloblastos, liberan una sustancia muy similar a la tromboplastina tisular, que resulta procoagulante. Por ello, en estos pacientes deben tomarse medidas preventivas para garantizar una hemostasia adecuada, vigilándose cuidadosamente la aparición de evidencia clínica de sangrado, así como los tiempos de coagulación y la cuenta plaquetaria. La leucemia monoblástica (M5), por su parte, tiene gran tendencia a infiltrar las encías; es común en los niños y ancianos y puede infiltrar el SNC. La leucemia eritroide o eritroleucemia puede presentarse en forma subaguda, en tanto que la leucemia megacarioblástica (M7) requiere de la citofluorometría para establecer el diagnóstico y su comportamiento clínico suele ser muy agresivo.

● Genética molecular

En esta leucemia, las células malignas presentan alteraciones cromosómicas en más de 75% de los casos, que incluyen aneuploidia (número anormal) yseudodiploidia (estructura anormal). Prácticamente cualquiera de los cromosomas puede perderse, ganarse o sufrir reordenamiento en la LMA. Las anomalías más frecuentes son las trisomías 8 y 21 y

las monosomías 7 y 21, así como la pérdida del cromosoma X o el Y.

Las translocaciones de mayor significado en la LMA incluyen la translocación (15;17) (q31;q22) de la LMA-M3 (promielocítica), que produce un gen quimérico (PML/RAR- α) (*promyelocytic leukemia/retinoid acid receptor alpha*); la translocación (8;21) (q22;q22) de la LMA-M2, que produce el gen quimérico AML1/ETO (*acute myelogenous leukemia/eight twenty one*), y la translocación (9;11) (q22;q23). Además, es frecuente la inversión del cromosoma 16, Inv (16), sobre todo en la leucemia mielomonoblástica con eosinofilia (LMA-M4Eo).

Las translocaciones 8;21 y 15;17 y la Inv (16) se relacionan con un mejor pronóstico, con mayor probabilidad de lograr la remisión y una supervivencia más prolongada. Es probable que las decisiones terapéuticas prácticas más importantes en la LMA dependan de su clasificación citogenética, que se lleva a cabo por los nuevos métodos de biología molecular, entre los que se incluyen la hibridación *in situ* con fluorescencia, la reacción en cadena de la polimerasa, la hibridación genómica comparativa y el análisis de microarreglos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incorporado estos hallazgos en su clasificación.

● Cuadro clínico

Existe mucha similitud entre el cuadro clínico de los pacientes con LMA y aquellos con LLA. Casi todos los casos se presentan con un curso agudo y en sólo unas cuantas semanas aparece el cuadro clínico típico que se caracteriza por debilidad, síndrome anémico, fenómenos hemorrágicos y fiebre. En esta leucemia, el dolor óseo y el crecimiento ganglionar y visceral son menos comunes que en la LLA. A pesar de ser un cuadro menos florido que en esta última, el paciente con LMA se deteriora más rápido, se infecta con mayor facilidad y si no se detecta de manera oportuna la enfermedad, o no se inicia el tratamiento adecuado, la mortalidad suele ser muy alta en las primeras semanas. Este tipo de leucemia tiende de manera menos común a infiltrar el SNC que la linfoblástica, pero puede infiltrar sitios caprichosos, como las encías, senos paranasales, órbitas o la columna vertebral, e incluso la piel; a algunos de estos pequeños tumores extramedulares se les llama cloromas.

● Diagnóstico

Al igual que en la LLA, el diagnóstico se sospecha por alteraciones importantes en la biometría hemática. En ocasiones, el diagnóstico es sencillo por la presencia de blastos con granulación citoplásmica y cuerpos de Auer, los cuales son característicos de la LMA, casi siempre de la M3. El blasto mielóide con frecuencia, aunque no siempre, carece de granulaciones.

Estos blastos mieloides "típicos" sólo se observan en 50% de los casos en la sangre periférica. En general, especialmente cuando los cambios en la biometría hemática no son claros, es necesario efectuar un estudio del aspirado de la médula ósea, el cual puede complementarse con técnicas citoquímicas, de citofluorometría y de biología molecular, con el objeto de definir con exactitud el subtipo de leucemia mieloblástica

al cual se enfrenta. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad puede simular linfoma, mieloma, carcinomas diseminados, anemia aplásica, púrpuras, infecciones e incluso enfermedades del tejido conjuntivo, padecimientos con los cuales debe hacerse el diagnóstico diferencial. Por fortuna, la facilidad para obtener sangre y médula ósea permite realizar estudios para salir de dudas en la mayoría de los casos.

Resulta de gran importancia por su disponibilidad y economía efectuar una tinción citoquímica de mieloperoxidasa (MPO), enzima presente en los gránulos, visibles o no al microscopio, del citoplasma de la mayoría de las variedades de LMA; otras tinciones útiles son la de Sudán negro y las de esterasa específica e inespecífica, estas últimas positivas en la LMA con un componente monocitoide o monoblástico; cuando la tinción es positiva confirma el diagnóstico con razonable seguridad.

La citofluorometría ayuda en gran medida a establecer la presencia de la LMA mediante la detección de los antígenos CD13 y CD33 en las células sospechosas, lo que las identifica de manera bastante segura como mieloblastos. La suma de la presencia de cuerpos de Auer, una tinción de MPO positiva y la identificación en las células de los antígenos CD13 y CD33 establece el diagnóstico correcto en más de 95% de los casos de esta variedad de leucemia. Otros marcadores inmunológicos son necesarios para identificar a la leucemia monoblástica, la eritroleucemia o la megacarioblástica.

● Tratamiento

El tratamiento difiere de manera notable del que se utiliza en la leucemia linfoblástica. La leucemia mielóide es resistente a los fármacos usados en la LLA, como vincristina, prednisona, o L-asparaginasa; por ello, se considera que la quimioterapia ideal es con una combinación de dos o tres de los siguientes medicamentos: daunorrubicina o mitoxantrona, arabinósido de citosina (ARA-C), etopósido y tioguanina o 6-mercaptopurina. Se prefiere usar por siete días ARA-C con tres días de daunorrubicina. Con el primer ciclo se logra la remisión en 60 a 75% de los casos; después se aplica un segundo ciclo de quimioterapia, para utilizar después dosis altas de ARA-C (3 g/m² cada 12 h durante cuatro a seis días), por dos a tres ciclos. En esta leucemia, la quimioterapia intratecal es menos importante que en la variante linfoblástica. Sólo alrededor de un 15% de los casos desarrollará infiltración al sistema nervioso central, en especial los jóvenes con más de 50 000 leucocitos/ μ l.

Mientras que el objetivo en la LLA es la destrucción gradual de las células leucémicas, con afección leve de las células normales, en la mieloblástica el objetivo es destruir las células leucémicas de manera rápida y radical, aun a costa de destruir la médula ósea normal residual. Este objetivo se puede conseguir en 75 a 80% de los pacientes después de administrar un ciclo o dos de quimioterapia; sin embargo, la destrucción del tejido normal de la médula ósea y las malas condiciones de los individuos se relacionan y provocan hemorragias e infecciones en casi todos los casos. Esto obliga al uso de antibióticos, transfusiones de plaquetas, sangre y a hospitalizar a los pacientes para superar esta etapa posquimioterapia que suele durar dos a cuatro semanas.

Por lo anterior, se debe insistir en que en esta variedad de leucemia el tratamiento de apoyo con transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos, el aseo extremo, aislamiento relativo, antibióticos profilácticos, principalmente quinolonas, e incluso la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, filgrastim) son necesarios para la recuperación óptima de la mayor parte de los enfermos. La mortalidad inicial es alta y llega a ser de 20 a 30%. Este porcentaje es menor en niños y jóvenes, en tanto que en personas mayores de 55 años los resultados del tratamiento son menos satisfactorios.

● Pronóstico

Existen factores que permiten predecir bastante bien los resultados del tratamiento. Las mejores respuestas se obtienen en pacientes jóvenes y en niños mayores de dos años; los mayores de 55 años presentan complicaciones más graves y tienen peor pronóstico; se documenta un mayor número de remisiones en las variedades M1, M2 y M4 de la LMA, al igual que los casos con inversión del cromosoma 16 y la translocación 18;21; la leucocitosis menor de 50 000 al momento del diagnóstico, así como la ausencia de complicaciones al inicio de la quimioterapia se correlacionan con una mejor respuesta al tratamiento. La leucemia promielocítica (M3) es una variedad muy especial, donde los individuos tienden a ser de mediana edad (30 a 40 años); se relaciona con alteraciones plasmáticas de la coagulación y CID; los estudios citogenéticos demuestran la translocación de los cromosomas 15 y 17 y además es la única leucemia que responde a la administración del ácido transretinoico (ATRA) o al trióxido de arsénico, para el cual expresa el receptor PML/RAR α . El ATRA, al igual que el trióxido de arsénico, induce remisión por diferenciación celular sin producir aplasia, lo que se conoce como “terapia de diferenciación”; si bien el ATRA no es un tratamiento curativo, sí ofrece nuevas perspectivas en el de la LMA-M3; al combinarse su administración con la quimioterapia ordinaria, el arsénico, o ambos, los resultados han mejorado y la curación ocurre ahora en más de 70% de los sujetos a los que se diagnostica LMA-M3. En la LMA, el tratamiento profiláctico con quimioterapia intratecal del SNC es útil en pacientes jóvenes, o bien con leucocitosis importante al momento del diagnóstico, así como en la variedad M5.

En esta variedad maligna, otra opción terapéutica que puede dar resultados similares o mejores que la quimioterapia es el trasplante de médula ósea. Su alto costo ha impedido que se aplique de manera sistemática en México; la tecnología necesaria para llevarlo a cabo es compleja y hay diferentes complicaciones posteriores al trasplante que por el momento no se han superado de modo adecuado, como la enfermedad de injerto contra el hospedador (GVHD, *graft versus host disease*), el rechazo de la médula recibida por el paciente, recaída tardía de la misma leucemia y el riesgo aumentado de desarrollar infecciones y neoplasias secundarias a largo plazo. Sin embargo, en fecha reciente se ha simplificado la técnica, y su aplicación ahora es más frecuente en el medio de los autores al utilizar una modalidad conocida como trasplante

no mieloablatoivo, el cual tiende a reemplazar el trasplante común, pues permite que, con una menor cantidad de quimioterapia y menor toxicidad, se logre el mismo objetivo. Por otra parte, con este tipo de trasplante existe la posibilidad de realizarlo de manera ambulatoria o extrahospitalaria, con el consiguiente ahorro en molestias para el paciente y en dinero.

A pesar de los inconvenientes citados, el trasplante alogénico de células hematoprogenitoras constituye el mejor tratamiento curativo de la LMA.

En la actualidad, sea con quimioterapia o trasplante de médula ósea, se considera que, en general, sólo entre 20 y 50% de los pacientes estarán vivos y libres de enfermedad tres años después del tratamiento.

Para ciertos grupos de pacientes con características favorables, la tasa de curación puede alcanzar 40 a 70%. Es posible que en el futuro los resultados sean aún más alentadores con el advenimiento de nuevas opciones terapéuticas y el descubrimiento de quimioterápicos adicionales, con mecanismos de acción novedosos y dirigidos de manera primaria contra blancos moleculares.

● Leucemia mieloblástica aguda en niños

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) representa 15% de las leucemias agudas en la infancia y adolescencia temprana. Debido a una mayor incidencia de LMA promielocítica (M3), la población de niños latinoamericanos tiene la mayor incidencia de esta variedad de leucemia. En general, a menor edad, mejor pronóstico.

A continuación se señalan las diferencias con la LMA del adulto.

Genética molecular

La translocación 8;21 puede conducir a la LMA-M1 con diferenciación mínima, en tanto que la inversión del cromosoma 16 suele resultar en el subtipo M4 con eosinófilos. Recientemente se ha identificado en la LMA de niños y adultos la presencia de una población celular denominada “célula autorrenovable iniciadora de la leucemia” que representa 1 a 200 células por millón de mononucleares de la médula ósea de pacientes con LMA. La cantidad de estas células no se correlaciona con la edad, el género o la clasificación franco-americana-británica (FAB).

La trisomía 21 o síndrome de Down es la causa hereditaria más frecuente que favorece la leucemia aguda en la infancia; se incrementa 14 veces el riesgo de padecerla, sobre todo la LMA megacarioblástica o M7. El 10% de los niños con esta trisomía puede desarrollar el llamado trastorno mieloproliferativo transitorio de la infancia o preleucemia, que casi siempre se resuelve; hasta el 30% de estos niños tendrá una LMA-M7.

Otras lesiones genéticas que se han relacionado con LMA de la infancia son los síndromes de Klinefelter (XXY) y de Turner (X0). De las mutaciones, la del gen del factor de transcripción hematopoyética GATA-1 es la más frecuente.

Tratamiento

La quimioterapia de inducción persigue dos objetivos mayores: reducir el porcentaje de mieloblastos en la médula ósea a menos de 5%, así como eliminar la enfermedad extramedular y restaurar la hematopoyesis normal. El esquema que se utiliza mundialmente es el denominado "7-3", que consiste en la administración de siete días de arabinósido de citosina (ARA-C), a la dosis de 100 mg/m², y tres días de daunorrubicina de 45 a 60 mg/m², con el que se consigue la remisión de la enfermedad en el 70% de los casos. Distintos procedimientos han agregado diversos agentes, lo que conduce a incrementar la tasa de remisión hasta 85% sin aumentar la tasa de curación. El trasplante de precursores hematopoyéticos no ha mostrado una ventaja significativa sobre la terapia estándar en la mayoría de los subgrupos.

En la etapa de intensificación se usan dos a tres cursos adicionales de citarabina, lo que disminuye el riesgo de recaída. El autotrasplante durante la remisión no parece ofrecer una mayor supervivencia.

No hay acuerdo con respecto a la utilidad de mantener al paciente pediátrico en una etapa de mantenimiento, como en la LLA, y algunos estudios han relacionado esta etapa con una menor supervivencia.

En el caso de una recaída o de LMA difícil de tratar se puede obtener una remisión completa con diversas combinaciones, que incluyen la adición de etopósido, 2-clordesoxiadenosina, fludarabina o mitoxantrona al ARA-C, lo que en general va seguido de un trasplante alogénico relacionado o no relacionado, que puede ser de sangre de cordón umbilical, aunque éste ejerce un menor efecto injerto contra leucemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Liesveld JL, Lichtman MA.** Acute myelogenous leukemia. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1183-1236.
- Bennett C, Hsu K, Look TA.** Myeloid leukemia, myelodisplasia, and myeloproliferative disease in children. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1167-1209.
- Bullinger L, Dohner K, Bair E et al.** Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Eng J Med*, 2004;350:1605-1616.
- Gómez AD.** Avances en el tratamiento de la leucemia. *Gac Méd Méx*, 1996;132:281-84.
- Gómez AD.** Nuevas estrategias en el tratamiento de las leucemias agudas. *Rev Invest Clín (Méx)*, 1995;44(Supl. 1):47:20-22.
- Greer P, Baer MR, Kinney MC.** Acute myeloid leukemia in adults. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2097-2142.
- Lobato ME, Ruiz AGJ, Gómez AD et al.** Tratamiento a largo plazo y factores pronósticos en la leucemia aguda mieloblástica del adulto. Experiencia del grupo INNSZ (Puebla-Monterrey-México). *Rev Invest Clín (Méx)*, 1991;43:215-222.
- Lowenberg B, Downing JR et al.** Acute myeloid leukemia. *N Eng J Med*, 1999;341:1051-1062.
- Valk PJ, Veraak RG, Beijten A et al.** Prognostically useful gene expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Eng J Med*, 2004;350:1617-1628.

Leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas

19

Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez • Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Leucemia linfocítica crónica

Definición y datos epidemiológicos

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos de aspecto maduro en la médula ósea, la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo. El origen más probable de la célula maligna monoclonal es el linfocito B de memoria, caracterizado por la expresión de los antígenos de superficie CD5, CD19, CD23, y la expresión en niveles bajos de la inmunoglobulina de superficie (sIg) y del antígeno CD20. Existe una gran heterogeneidad en la biología, genética molecular, inmunofenotipo, morfología y pronóstico de la LLC; ésta es la leucemia más frecuente en las personas adultas en países occidentales y comprende 23 a 30% de todas las leucemias en este grupo de edad en Europa y Estados Unidos. La incidencia depende de la edad; es rara antes de los 40 años y aumenta de manera progresiva hasta alcanzar los 50 casos por cada 100 000 personas mayores de 70 años. Se presenta de manera predominante en el género masculino, con una relación varón-mujer de dos a uno. Parece haber un factor hereditario que conduce a la agregación de casos en la denominada LLC familiar; éste corresponde a un modelo vertical de transmisión, que consiste en la expresión de un gen autosómico dominante y representa hasta el 5% de los casos. La edad media al diagnóstico es de 70 a 74 años, y se presenta con más frecuencia en la población caucásica que en la de raza negra.

Causas

Se desconoce la causa de la LLC, pero se ha demostrado que los agricultores, trabajadores que están en contacto con asbesto y otro tipo de trabajos con tóxicos tienen un riesgo mayor de desarrollar esta enfermedad; esto sugiere que la exposición ocupacional puede tener algún papel en la causa. Este padecimiento es la única leucemia que no se ha relacionado con la exposición a radiación y a alquilantes. Se han hecho numerosos intentos para valorar el papel causal de los virus de DNA y RNA en la LLC, sin haberse encontrado evidencia directa de la infección viral como causa de ella.

Fisiopatología e inmunofenotipo

En la LLC, las células malignas son de estirpe B con un grado de maduración intermedio entre los linfocitos pre-B y B maduros, que poseen un aspecto morfológico muy semejante al de las células maduras normales; menos del 10% pueden ser prolinfocitos. Los linfocitos malignos presentan por lo general resistencia a la muerte celular programada o apoptosis, por lo que su supervivencia en la circulación es muy larga.

El inmunofenotipo en la mayor parte de los casos de LLC permite diferenciarla de otras enfermedades de células B maduras con la coexpresión de CD5 y CD23 en presencia de un bajo nivel de expresión de CD20 e inmunoglobulina de superficie (sIg); la ausencia de CD23 es rara y se relaciona con un mal pronóstico.

Otra alteración es la presencia de la mutación en la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina afectada, la cual está relacionada con la patogenia de la enfermedad. La ausencia de la mutación del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina afectada (IgVH), que se determina por la presencia de la proteína Z asociada de 70 kilodaltones (ZAP-70+) en la citometría de flujo de las células malignas, es un indicador molecular de la necesidad de tratamiento temprano y un cuadro clínico más agresivo en pacientes con LLC. En conjunto con la sobre-expresión de CD38, la expresión de ZAP-70+ indica un mal pronóstico.

Genética molecular

Debido al bajo índice de proliferación de los linfocitos en la LLC y a la presencia de células T normales residuales es difícil obtener suficientes metafases para su análisis citogenético; cuando éste es posible, se pueden encontrar alteraciones cromosómicas en alrededor de 50% de los casos. Cuando se utilizan técnicas como la hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) o hibridación genómica comparativa, las anomalías se hallan en 80% de los casos. Las anomalías cromosómicas más frecuentes son las aneuploidias y las eliminaciones, en tanto que las translocaciones son raras. La anomalía aislada más frecuente es la eliminación 13q14, que ocurre en 55% de los pacientes; se acompaña de la morfología clásica de esta

leucemia, y goza de un buen pronóstico, siempre y cuando no se acompañe de otras anormalidades. La eliminación 11q, que se observa en 15% de los pacientes, por lo general varones jóvenes, se relaciona con una infiltración prominente de los ganglios linfáticos y un curso clínico acelerado. La trisomía 12 es también muy frecuente (16% de los casos), sea aislada o acompañada de otras alteraciones estructurales, como las del brazo largo de los cromosomas 13 (20%) o 14 (16%). Esta trisomía se vincula con una morfología atípica y con la enfermedad progresiva.

El protooncogén BCL 2 se encuentra sobreexpresado en la LLC-B. Este protooncogén es un supresor de la apoptosis (muerte celular programada), lo que conduce, como ya se mencionó, a una persistencia extraordinariamente larga de las células malignas en la circulación, con la consiguiente acumulación intravascular y extravascular de linfocitos en los ganglios, la médula ósea, el bazo y el hígado.

Cuadro clínico

Los pacientes con LLC se pueden presentar con un amplio espectro de signos y síntomas. En la actualidad, más de la mitad de los casos se descubre como hallazgo fortuito en una biometría hemática que muestra leucocitosis con linfocitosis en individuos asintomáticos. En otros pacientes, el diagnóstico se realiza al estudiar manifestaciones como astenia y adenopatías y un aumento en la susceptibilidad a infecciones bacterianas (neumonías) o virales, en las que se incluye herpes simple o zoster; además, no es rara la hemorragia mucocutánea.

Los datos físicos varían desde una exploración normal hasta la presencia de linfadenopatía local o generalizada, así como hepatomegalia y esplenomegalia, que resulta de la infiltración progresiva por linfocitos. De manera habitual, la LLC se presenta con adenomegalia cervical; sin embargo, conforme la enfermedad progresa, la adenopatía se generaliza. La esplenomegalia puede encontrarse en 20 a 30% de los casos. En ocasiones, es posible hallar infiltración a órganos no linfoides, como la próstata, el riñón y la pleura.

Las complicaciones más frecuentes en los pacientes con LLC son las infecciones, los fenómenos autoinmunes como la anemia hemolítica autoinmune (15 a 30% de los pacientes pueden tener una prueba de Coombs+) y púrpura trombocitopénica inmunológica (2 a 5% de los casos), la transformación en leucemia prolinfocítica o en un linfoma de células grandes y la aparición de segundas neoplasias (cuadro 19-1).

Datos de laboratorio

Para efectuar el diagnóstico de LLC se requiere documentar una linfocitosis monoclonal persistente mayor a 5 000/ μ l en la biometría hemática; al momento del diagnóstico por lo general la cuenta de linfocitos ya excede de 10 000/ μ l y en algunos casos llega o pasa de 100 000/ μ l. Se puede encontrar anemia normocítica y normocrómica en 15 a 20% de los casos, así como trombocitopenia. Ocasionalmente suele encontrarse hiperleucocitosis de hasta 800 000 células/ μ l, que se puede acompañar se síndrome de hiperviscosidad.

Cuadro 19-1

Complicaciones en la leucemia linfocítica crónica

Infecciones: se observan en las fases avanzadas de la enfermedad y se deben a alteraciones en la inmunidad; son principalmente bacterianas y de localización pulmonar. No son raras las infecciones por agentes oportunistas, como *Pneumocystis carinii*, *Legionella* y *Listeria*.

Fenómenos autoinmunes: la anemia hemolítica autoinmune con una prueba de Coombs (+) se observa en 15 a 30% de los casos en algún momento de la evolución de la enfermedad.

Transformación de la enfermedad: la transformación prolinfocítica ocurre en 15% de los casos. La evolución de una LLC indolente a un linfoma agresivo de células B grandes de alto grado, llamada síndrome de Richter, se da en 3% de los pacientes.

Segundas neoplasias: en 10% de los pacientes pueden aparecer carcinomas de piel, tubo digestivo y pulmón.

La hipogammaglobulinemia es una manifestación usual de enfermedad que se encuentra en 20 a 60% de los casos; por este motivo, los individuos están particularmente predispuestos a presentar infecciones diversas.

En el examen del aspirado de la médula ósea se observa una infiltración por linfocitos de aspecto maduro, pequeños, con núcleo redondo y cromatina condensada.

El estudio de laboratorio debe incluir una citometría de flujo para la búsqueda de los antígenos característicos de la enfermedad, estudio citogenético y la determinación del marcador de pronóstico ZAP-70+ al confirmar el diagnóstico. Como se menciona antes, el marcador ZAP-70+ se mide por citofluorometría y su presencia refleja la ausencia de una mutación en la cadena pesada de las inmunoglobulinas, que se traduce en una enfermedad más grave y progresiva; por lo anterior, una prueba ZAP-70 positiva implica un mal pronóstico.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos

La linfocitosis sanguínea es la clave para el diagnóstico. Se han establecido criterios diagnósticos que sirven para diferenciar la LLC de la linfocitosis reactiva. Según el *International Workshop on CLL (IW-CLL)*, el diagnóstico de LLC requiere los siguientes criterios:

- Recuento absoluto de linfocitos mayor de 5 000/ μ l de manera sostenida, la cual diferencia esta entidad del linfoma de linfocitos pequeños, en donde el recuento es menor.
- Morfología típica, con menos de 10% de células de aspecto inmaduro. Desde el punto de vista morfológico, las células predominantes deben ser linfocitos pequeños de aspecto maduro; sin embargo, 15% de los pacientes tienen más de 10%, pero menos de 55% de los linfocitos atípicos, que se parecen a los prolinfocitos. Estos individuos representan una variante de LLC intermedia entre LLC y leucemia prolinfocítica, clasificada como LLC/PLL

(prolinfocítica) por el grupo FAB (franco-americano-británico) de expertos, que ha establecido criterios para el diagnóstico morfológico de las enfermedades malignas hematológicas.

- Inmunofenotipo compatible con LLC, con expresión de los siguientes antígenos: CD5, CD19, CD20 débil y CD23, establecidos por citometría de flujo.
- Infiltración de la médula ósea con más de 30% de linfocitos maduros. El estudio de la médula ósea tiene también un papel importante para valorar el tipo de infiltración y con ello el pronóstico del paciente.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos se basa de manera fundamental en el estudio de la morfología de las células anormales y de su inmunofenotipo. Así, los diagnósticos que deben considerarse son:

- Leucemia de células pilosas.
- Leucemia prolinfocítica.
- Linfoma de células de la zona del manto en fase leucémica.
- Linfoma de células T periféricas.
- Linfoma de la zona marginal.
- Linfoma centrolifocular en fase leucémica.
- Linfomas linfoplasmocitoides.
- Síndrome de Sézary.
- Linfoma de linfocitos grandes y granulocitos.

Clasificación por etapas y pronóstico

La leucemia linfocítica crónica tiene un margen de supervivencia bastante amplio, desde menos de dos años para pacientes sintomáticos, con enfermedad avanzada relacionada con falla medular, hasta una supervivencia mayor de años para pacientes con enfermedad temprana; o bien en aquellos en los que la enfermedad es asintomática y no es progresiva.

La clasificación por etapas es importante por su implicación con el pronóstico y también como una guía para el tratamiento. Los dos principales sistemas para establecer el estadio son: sistema de Rai modificado (Estados Unidos) y sistema de Binet (Europa).

Sistema de Rai modificado

En este caso se divide a los pacientes en tres etapas: de riesgo bajo, intermedio y alto.

- Riesgo bajo: pacientes con linfocitosis en sangre y en médula ósea. En esta etapa, los pacientes tienen una supervivencia media de 10 años.
- Riesgo intermedio: pacientes con linfocitosis, más linfadenopatía, con o sin esplenomegalia; la supervivencia media de siete años.

- Riesgo alto: linfocitosis más anemia (Hb < 11 g/dl), o trombocitopenia inferior de 100 000/ μ l con una supervivencia media de uno y medio a cuatro años.

Clasificación de Binet

Se basa en el número de masas ganglionares afectadas y en la presencia de anemia y trombocitopenia. Las áreas nodales que se consideran son: cervicales, axilares, inguinales, además del bazo e hígado.

- Etapa A: pacientes con linfocitosis y menos de tres áreas ganglionares afectadas; supervivencia promedio de siete años.
- Etapa B: individuos con linfocitosis y afección de más de tres de las cinco regiones ganglionares consideradas; supervivencia promedio de cinco años.
- Etapa C: igual que B más anemia (Hb menos de 10 g/dl o trombocitopenia inferior de 100 000/ μ l); supervivencia promedio de menos de dos años.

En resumen, los datos de buen pronóstico son una etapa temprana, infiltración no difusa en médula ósea, médula ósea infiltrada menor al 80% de linfocitos, linfocitos en sangre periférica de menos de 50 000/ μ l, tiempo de duplicación del número de linfocitos en sangre periférica mayor de 12 meses, ausencia de alteraciones citogenéticas, presencia de mutación en la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina y ausencia de ZAP-70+.

Tratamiento

La LLC es una de las pocas enfermedades hematológicas en las cuales no siempre es necesario iniciar tratamiento al establecer el diagnóstico. Un paciente nuevo sin síntomas, y en quien la enfermedad fue descubierta por una valoración de rutina o accidentalmente no requiere tratamiento y puede permanecer solo bajo observación médica.

La indicación del inicio de tratamiento citotóxico es cuando aparecen síntomas atribuibles a la LLC, evidencia de progresión de la enfermedad o el desarrollo de complicaciones relacionadas con ella; de esta forma, todos los que presentan falla medular, manifestada como anemia, trombocitopenia, o ambas, síntomas generales, presencia de una gran masa tumoral, progresión de una etapa indolente a una de riesgo alto, hemólisis autoinmune y trombocitopenia que no responde al tratamiento con esteroides deben recibir tratamiento.

Está demostrado que el tratamiento de la LLC en etapas iniciales (Rai-riesgo bajo; Binet etapa A), con la finalidad de retrasar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia sin síntomas, se relaciona con un aumento en la incidencia de neoplasias epiteliales, sin el beneficio de prolongar la supervivencia.

En la actualidad, la fludarabina combinada con ciclofosfamida y rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20) aplicados cada mes durante un periodo de seis meses se usa

cada vez con más frecuencia como terapia preferida en el tratamiento inicial de la LLC, y en algunos lugares es la terapia estándar de esta leucemia.

En los casos en los que por el estado clínico del paciente no es posible el uso de estos medicamentos, el tratamiento se inicia de modo regular con clorambucilo oral, que es el alquilante más activo y el mejor tolerado, administrado solo o combinado con prednisona, de manera diaria o intermitente. La dosis diaria es de 6 a 8 mg (0.4 a 0.8 mg/kg/día) de modo intermitente por cuatro días de cada mes.

Debido a que los límites de remisión completa con quimioterapia estándar son menores de 10%, la meta del tratamiento debe ser alcanzar una buena respuesta clínica con alivio de los síntomas, corregir o mejorar las citopenias, regresar a una etapa de Rai o Binet anterior y mejorar la hipogammaglobulinemia. Si esto no ocurre o se desarrolla progresión de la enfermedad debe considerarse la opción de tratamiento estándar nuevamente.

Cuando los resultados deseados se obtienen, si no se alcanzan mejores beneficios con un tratamiento más intensivo, o si ya hay signos de mielotoxicidad, el tratamiento debe suspenderse y ha de considerarse el uso de alemtuzumab (Campath), otros fármacos o trasplante de células hematopoyéticas.

Nuevos medicamentos

En contraste con la relativa ineficacia de algunos de los fármacos ya mencionados (menos de 10% de remisión completa, con sólo mejoría parcial de la supervivencia), hay tres análogos de los nucleótidos que han abierto la posibilidad de una verdadera remisión completa en pacientes que padecen LLC. El monofosfato de fludarabina, la desoxicofomicina 2 y clorodesoxiadenosina 2 han demostrado una potente actividad antitumoral en la LLC y en enfermedades relacionadas; se llega a obtener 25 a 45% de remisión completa. Estos fármacos aumentan la tasa de respuesta y el intervalo libre de enfermedad, pero no la supervivencia.

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, como el Campath 1-H y el rituximab (anti-CD20), puede ser eficaz en algunos casos y se consigue una rápida lisis de linfocitos.

En la actualidad, la única indicación de radioterapia en LLC está limitada a la radiación local con fines únicamente paliativos; por ejemplo, esplenomegalia dolorosa, hiperesplenismo resistente a quimioterapia, o para pacientes que no son candidatos a esplenectomía.

Actualmente se desarrollan estudios con nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad; entre éstos está el flavopiridol, un inhibidor de ciclina dependiente de cinasa y que puede inducir apoptosis, la lenalidomida, un inmunoregulador que ha demostrado en estudios inducir remisión en casi 50% de los casos en los que se usó. El oblimersen, un agente anti-BCL-2, y la bendamustina son otros medicamentos que están actualmente en estudio.

Criterios de respuesta

Hay discrepancia con respecto a establecer los criterios de remisión completa en LLC, pero hoy día se maneja en pri-

mer lugar el del grupo de trabajo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, *National Cancer Institute*):

- Respuesta completa: ausencia de linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia, biometría hemática normal con recuento de neutrófilos mayor de 1500/ μ l, Hb mayor de 11 g/dl, plaquetas superiores a 100 000/ μ l y linfocitos menores de 4000/ μ l.
- Remisión parcial: presencia de linfadenopatía y/o 50% de reducción de la esplenomegalia o hepatomegalia, biometría hemática con neutrófilos superiores a 1500/ μ l o aumento en un 50% de la cantidad inicial, plaquetas superiores a 100 000/ μ l o incremento en 50% del recuento inicial, Hb mayor de 11 g/dl no relacionada con transfusión a aumento en 50% del valor original, 50% de reducción de linfocitos en sangre periférica y médula ósea con celularidad normal y linfocitos menores de 30%.
- Enfermedad estable: etapa intermedia entre remisión parcial y enfermedad progresiva.
- Enfermedad progresiva: presencia de al menos uno de los siguientes criterios, más de 50% de aumento en el volumen de las adenopatías o aparición de nuevas afectaciones, aparición de hepatomegalia o esplenomegalia o aumento en un 50% en los casos en los que ya se encontraba presente, transformación a una estirpe histológica más agresiva como leucemia prolinfocítica y aumento de más del 50% en el recuento absoluto de linfocitos circulantes.

● Leucemia de células pilosas

Datos epidemiológicos, causas y fisiopatología

La leucemia de células pilosas (LCP), descrita inicialmente en 1958 por Borouncle como una reticuloendoteliosis sistémica, es una enfermedad linfoproliferativa de células B que se caracteriza desde el punto de vista morfológico por tener prolongaciones citoplásmicas irregulares que semejan vellosidades (pelos) apreciables en la tinción de Wright de la sangre periférica y de la médula ósea. La causa de la enfermedad no está bien identificada; sin embargo, varios estudios han identificado un número de potenciales factores de riesgo como factores ocupacionales, exposición a químicos (insecticidas, herbicidas y fungicidas) y agentes infecciosos como algunos virus (de Epstein-Barr).

La LCP explica 1 a 2% de las leucemias; es más frecuente en el género masculino, en una proporción varón-mujer de 5:1. La mediana de la edad de presentación es de 50 años; sin embargo, puede presentarse en pacientes de 35 años o menores. Es una enfermedad más frecuente en caucásicos que en otras razas.

Las células pilosas infiltran el sistema fagocítico monoclonar o reticuloendotelial, lo que resulta en pancitopenia; también causa esplenomegalia por infiltración.

Cuadro clínico y datos de laboratorio

Los síntomas iniciales incluyen molestias abdominales con sensación de distensión y saciedad temprana, fatiga, debilidad, pérdida de peso, manifestaciones hemorrágicas por trombocitopenia e infecciones principalmente por agentes oportunistas, como hongos, micobacterias y algunos parásitos. En muchos casos, la enfermedad es indolente y se detecta al realizar una biometría hemática (BH) o al realizar una exploración física y encontrar esplenomegalia leve a moderada en la fase inicial de la enfermedad, pero que puede llegar a ser masiva en 80% de los casos. La hepatomegalia se detecta en el 20% de los pacientes, con adenomegalias sólo en 10% de los casos.

En la BH se encuentra una pancitopenia de moderada a intensa en 66% de los casos, con neutropenia hasta en 80% de los pacientes. Es común que sea difícil obtener muestra en el aspirado de la médula ósea y se describa como un “aspirado seco”. En el examen microscópico se documenta la infiltración por células vellosas o pilosas. Mediante tinción citoquímica de estas células, se logra establecer la presencia de la enzima fosfatasa ácida, cuya peculiaridad es ser resistente al tartrato, lo que es característico de las células en esta leucemia.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en la demostración de los linfocitos típicos de citoplasma basófilo y proyecciones citoplásmicas, núcleo excéntrico y cromatina abierta, que infiltran la médula ósea, el bazo, o ambos, los cuales resultan positivos para la tinción de fosfatasa ácida resistente al tartrato. La citofluorometría resulta útil, ya que estas células son positivas para CD19, CD20, CD22, CD79 y CD123; este último es útil para diferenciar a esta leucemia del linfoma esplénico de la zona marginal, y negativas para CD21, el cual es un marcador de linfocitos B maduros.

El tratamiento está indicado en pacientes que tienen esplenomegalia sintomática, Hb menor de 10 g/dl, trombocitopenia menor de 100 000/ μ l, neutropenia menor de 1000/ μ l, y complicaciones autoinmunes, infiltración hística o infecciones por microorganismos oportunistas.

La leucemia de células pilosas puede comportarse como una LLC; esto ocurre en 10% de los casos, los cuales son ge-

● Cuadro 19-2

Indicaciones de tratamiento en la leucemia linfocítica crónica

Anemia
Trombocitopenia
Síntomas generales severos
Esplenomegalia masiva y/o dolorosa
Linfadenopatía sintomática
Tiempo de doblaje de linfocitos < 6 meses
Transformación prolinfocítica
Transformación a linfoma de Richter

● Cuadro 19-3

Indicaciones de tratamiento en la leucemia de células pilosas

Anemia con una Hb < 8 a 10 g/dl
Trombocitopenia, con un recuento plaquetario < 50 a 100 000/ μ l
Neutropenia con neutrófilos totales < 500 a 1000/ μ l
Células pilosas circulantes en gran cantidad
Esplenomegalia sintomática
Infecciones graves de repetición
Infiltración dolorosa o masiva de ganglios linfáticos
Vasculitis clínicamente importante
Infiltración ósea

neralmente de personas mayores, sin esplenomegalia masiva y sin gran carga tumoral y pueden nunca requerir tratamiento.

Hay varias indicaciones de tratamiento (cuadro 19-2) y diferentes opciones terapéuticas; hace algunos años, la de primera elección en la mayoría de los casos es el interferón α , a dosis de uno a tres millones de unidades tres veces por semana; con este tratamiento, la mayoría de los pacientes tiene mejoría significativa que puede mantenerse por años; sin embargo, no es un tratamiento curativo, y algunos casos que tuvieron una respuesta inicial muy buena suelen desarrollar resistencia. En la actualidad, hay un par de fármacos con los cuales se puede obtener buena respuesta, la clorodesoxiadenosina que tiene tasas de respuesta de hasta el 98% y la 2-desoxicoformicina con una tasa de respuesta del 90% aproximadamente (cuadro 19-3).

La esplenectomía fue el primer tratamiento que se utilizó con buenos resultados antes de la introducción de los citotóxicos y, aunque en ocasiones, está indicada en los pacientes cuyo bazo no involuciona con la quimioterapia, se ha sustituido por la quimioterapia moderna, con la que la supervivencia a cinco años es de 70%.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheze S, Leporrier M.** Chronic lymphocytic leukemia: strategies for optimizing therapy. *American Journal of Cancer*, 2002;1(2):127-143.
- Fanta PT, Saven A.** Hairy cell leukemia. *Cancer Treat Res*, 2008;142:193-209.
- Johnston JB.** Chronic lymphocytic leukemia. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2429-2463.
- Kalaycio M.** Treatment of chronic myeloid leukemia. En: Sekers, Kalaycio, Blowell (eds.). *Clinical malignant hematology*. 1a. ed. New Delhi, India: McGraw-Hill, 2007;245.
- Kipps TJ.** Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1343-1183.
- Kreitman RJ.** Hairy cell leukemia: established and novel approaches to treatment. *American Journal of Cancer*, 2002;1(3):189-203.

Martin JS, Gascoyne D. Molecular biology, pathology and cytogenetics of chronic lymphocytic leukemia. En: Sekers, Kalaycio, Blowell (eds.). *Clinical malignant hematology*. 1a. ed. New Delhi, India: McGraw-Hill, 2007;213.

Mavromatis B, Cheson B. Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2003;21(9):1874-1881.

Montserrat E. Leucemia linfática crónica. En: Castillo R (ed.). *Hematología clínica*. 4a. ed. Madrid: Harcourt, 2001;417-424.

Sánchez E. Leucemia linfocítica crónica. En: Bello A (ed.). *Hematología básica*. 3a. ed. México: Prado, 2001;295-307.

Saven A. Hairy cell leukemia. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1385-1397.

Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*, 2003;22(47):7359-7368.

Leucemia granulocítica crónica

20

Dr. José Luis Herrera Garza • Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez

● Etiopatogenia

La leucemia granulocítica crónica (LGC) es una enfermedad mieloproliferativa clonal con un defecto genético conocido como cromosoma Filadelfia (CrPh) de la célula madre pluripotencial que afecta a las células mieloides eritroides y megacariocíticas; la clonalidad se ha demostrado en estudios citogenéticos, moleculares y de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, en un 90% de los casos. El padecimiento se caracteriza por una anomalía citogenética conocida como cromosoma Filadelfia asociado al gen de fusión BCR-ABL, reflejo de intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22, el cual se encuentra en la célula madre pluripotencial y genera una oncoproteína, la p210 BCR-ABL con actividad de cinasa de tirosina, que es considerada generalmente la iniciadora de la fase crónica del padecimiento. Las características biológicas de las células BCR-ABL positivas son la proliferación aumentada, reducción en la apoptosis y alteración de la adherencia a la matriz extracelular.

La LGC puede aparecer en cualquier edad; representa 15 a 20% de las leucemias en los adultos y menos del 5% en los niños, y tiene una incidencia de 1 a 1.5 casos por millón de habitantes por año. La mediana de edad al diagnóstico es de 50 años, y aunque algunas estadísticas informan más un leve predominio en varones, se considera que la relación de casos H:M es igual. La primera fase de la enfermedad, conocida como “fase crónica”, evoluciona a una segunda fase más aguda o de un curso más brusco denominada “fase acelerada”, que por último se transforma en una “fase blástica” o “fase terminal”, la cual es semejante al cuadro de una leucemia aguda.

En relación con el origen de la enfermedad, no se conocen factores ambientales o genéticos que aumenten el riesgo de padecer la enfermedad.

● Cuadro clínico

En 85% de los pacientes se diagnostica la enfermedad en la fase crónica. Los síntomas iniciales son inespecíficos, como astenia, hiporexia, pérdida de peso, febrícula y diaforesis nocturna. Puede haber manifestaciones relacionadas con la

esplenomegalia, como dolor en el hipocondrio izquierdo, sensación de plenitud posprandial, o ambas cosas. Hay otras manifestaciones menos frecuentes, como dolores óseos, hemorragia, gota, litiasis renal. En la actualidad, 40% de los casos es asintomático al momento del diagnóstico. En la exploración física, el dato más frecuente es la esplenomegalia, que se observa entre 80 y 90% de los casos, y en un tercio de los pacientes se detecta hepatomegalia moderada.

● Datos de laboratorio

Durante la fase crónica, el recuento de leucocitos es variable, desde cifras inferiores a los 50 000/mm³ hasta 200 000/mm³. Las células mieloides en la sangre periférica muestran todas las fases de diferenciación, pero hay un predominio de mielocitos; también hay un aumento de eosinófilos y basófilos, este último más constante. En casi la mitad de los pacientes, puede haber una cifra de más de 1 000 000 de plaquetas/mm³ y a pesar de ello son raros los ataques trombóticos; además, es común encontrar un grado moderado de anemia.

Hay una alteración bioquímica típica de LGC y es la reducción de la actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria que a menudo es de cero; sin embargo, la función fagocítica es normal. La actividad de dicha enzima puede aumentarse con la presencia de alguna infección agregada, remisión clínica o el inicio de la fase blástica. Se ha demostrado un incremento de la vitamina B₁₂ y de su capacidad de transporte. La médula ósea es hiper celular con poco tejido graso y una relación mieloides-eritroides alta de modo notable; durante la fase crónica, predominan los mielocitos y metamielocitos y los blastos son casi siempre inferiores a 5%; puede haber un aumento de megacariocitos y de tejido fibroso. La fase acelerada se caracteriza por un recuento de blastos del 15 al 29%, basófilos > 20% y plaquetas < 100 000/mm³, y en la crisis blástica se aprecia más de 30% de blastos que en 60 a 70% de los casos son mieloides y en el restante 20 a 30% son de tipo linfocitos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con los síndromes mieloproliferativos crónicos; en ocasiones debe descartarse además la presencia de la “reacción leucemoide”, que corresponde a una elevación extrema de los granulocitos, con pre-

sencia de formas inmaduras, en algunos pacientes con una infección oculta, como la tuberculosis, o en presencia de una malignidad, casi siempre no diagnosticada, principalmente del tubo digestivo. En estos casos la enzima fosfatasa alcalina leucocitaria se encontrará elevada, lo que ayuda a distinguirla de la LGC.

● Citogenética

El cromosoma Filadelfia, que se presenta en pacientes con LGC, es la consecuencia de una translocación recíproca de material citogenético entre el cromosoma 9 en la banda q34 y el cromosoma 22 en la banda q11; esta translocación se designa como [t(9;22)(q34;q11)]. Casi 90% de los pacientes lo presentan; del 10% restante, en los que no es posible detectarlo por técnica de bandedo, en la mitad se demuestra por la técnica de FISH o por PCR en tiempo real y a esta alteración se le conoce con el nombre de CrPh silencioso.

Se ha demostrado que, cuando hay una progresión de una fase crónica a una fase acelerada, blástica, o ambas, con frecuencia se acompaña de anomalías citogenéticas adicionales. La más común incluye un segundo cromosoma Filadelfia, trisomía 8(+8); estas anomalías son más frecuentes en las transformaciones mieloides que en las linfoides.

Existe el mosaico para el cromosoma Ph, lo cual significa la presencia de células normales residuales sin el cromosoma Ph; esto es común en la LGC típica. Se ha considerado que este fenómeno de mosaico se da en 20 a 25% de las células, por lo menos en etapas tempranas de la enfermedad.

La translocación 9;22 ocasiona la formación de un nuevo gen híbrido que comprende las secuencias del gen c-ABL en el cromosoma 9 y el gen BCR en el cromosoma 22, formando el gen BCR/ABL. La proteína codificada por este nuevo gen híbrido, alterada en cuanto a estructura, difiere del producto codificado por el gen c-ABL en peso molecular y en actividad de cinasa de tirosina. Según el sitio de unión se pueden producir tres tipos diferentes de proteínas de fusión: Mayor (M-BCR) de 210 kd, más típica de LGC; Menor (m-BCR) de 190 kd, observada más a menudo en la LLA CrPh (+), y Micro (μ -BCR) de 230 kd, en pacientes con leucemia neutrofílica crónica.

● Evolución y pronóstico

En cualquier momento durante el curso de la LGC, pero en general después de un intervalo promedio de cuatro años, ocurre un cambio relativamente brusco en el curso de la enfermedad. Por las características morfológicas y citogenéticas y por la respuesta al tratamiento, la fase se ha denominado "fase acelerada". Desde el punto de vista clínico, el hallazgo más importante es la presencia de mieloblastos en la sangre periférica, en la médula, o en ambas; del 15 al 29% en el recuento diferencial. En ausencia de estos cambios francos, otros criterios incluyen: fiebre, dolor óseo, esplenomegalia progresiva, recuento alto de leucocitos, basofilia > 20%, anemia progresiva y trombocitopenia de $100\,000/\text{mm}^3$ o menor. En estos casos, en menos de un año, aparecerán datos que sugieren una crisis blástica.

Las crisis blásticas se manifiestan como una leucemia aguda, con crecimiento masivo del bazo, hepatomegalia notoria, fiebre, dolor óseo, síndrome anémico, infecciones, hemorragia y síntomas de leucocitosis. Se dividen en dos tipos: mieloides y linfoides; hay casos poco frecuentes de un tercer tipo conocido como bifenotípica o mixta, es decir, con componente linfoide y mieloides.

Las crisis blásticas linfoides se presentan en 20 a 30% de los casos; las células se parecen a las que se observan en la LLA (leucemia linfoblástica aguda) y contienen una enzima llamada desoxinucleotidiltransferasa terminal (Tdt), que por lo general está presente en las células linfoides T o B tanto normales como neoplásicas, siempre y cuando estén poco diferenciadas. Conforme estos linfocitos se diferencian y maduran, van perdiendo su actividad enzimática. El resto de 70 a 80% de las crisis blásticas son del tipo mieloides, aunque hay casos raros de crisis blástica megacarioblástica, eritroblástica y basófila.

Es útil establecer una clasificación pronóstica en pacientes con LGC, ya que de esta manera se pueden seleccionar los pacientes aptos para procedimientos terapéuticos más enérgicos. Esto es en particular más aplicable en pacientes jóvenes, en quienes el trasplante alogénico de médula ósea es muy relevante. En 1985 se publicaron los resultados de un estudio de 625 individuos con LGC con edades entre cinco y 45 años, todos ellos en fase crónica, y se demostró que el margen de mortalidad fue de 5% el primer año después del diagnóstico, 12% el segundo año y luego 22.5% por año durante los siguientes ocho años; la supervivencia en promedio fue de 50.5 meses. Se señaló que la edad, tamaño del bazo, recuento de plaquetas y porcentaje de blastos circulantes y la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales al cromosoma Filadelfia son datos de valor pronóstico. Con base en estos factores se puede catalogar a la población de pacientes con diferentes probabilidades de supervivencia en riesgo bajo, intermedio y alto.

Otras variables de importancia son el nivel de la DHL, porcentaje de eosinófilos, basófilos, porcentaje de mieloblastos en la médula ósea y glóbulos rojos nucleados en la sangre periférica.

Así como el tratamiento de la LGC ha cambiado en el transcurso de los años, también ha sido así con la definición de remisión que se puede evaluar a nivel hematológico, citogenético y molecular (cuadro 20-1).

● Tratamiento

El principal objetivo en el tratamiento de la LGC es lograr la remisión hematológica, citogenética y molecular, es decir, desaparecer todo signo de la enfermedad y conseguir obtener una biometría hemática normal (remisión hematológica), y por último lograr que la translocación BCR-ABL no sea detectable.

Existen medicamentos, como el busulfán y la hidroxiaurea, que siguen siendo los utilizados con mayor frecuencia; son muy útiles para disminuir los recuentos de leucocitos al momento del diagnóstico; su desventaja es que las dosis ordinarias no son útiles para inducir remisión más allá de la hematológica, y en consecuencia la fase blástica no puede

● **Cuadro 20-1**

Crterios de remisión en leucemia granulocítica crónica

Remisión		Definición
Hematológica	Completa	BH con leucocitos y plaquetas normales, recuento diferencial normal, sin esplenomegalia ni sintomatología
	Parcial	< 50% del recuento leucocitario pretratamiento o recuento leucocitario normal con diferencial anormal o esplenomegalia persistente
Citogenética	Completa	0% de metafases con CrPh
	Mayor	1-34% de metafases con CrPh
	Parcial	35-90% de metafases con CrPh
	Ausente	91-100% de metafases con CrPh
Molecular	Completa	BCR-ABL no detectable
	Mayor	Reducción > 3 log en los transcritos de BCR-ABL.

CrPh = cromosoma Filadelfia.

ser prevenida; además, el busulfán induce fibrosis pulmonar a largo plazo.

La hidroxiurea se utiliza con una dosis inicial de 30 a 50 mg/kg/día y la dosis de sostén es de 10 a 20 mg/kg/día.

El interferón α es útil en la fase crónica de la enfermedad; se utiliza la vía subcutánea a dosis de tres a nueve millones de unidades diarias. Este medicamento induce remisión hematológica y un 5 a 25% de respuesta citogenética; sin embargo, es excepcional la desaparición del marcador molecular del padecimiento. En la actualidad, los fármacos que inhiben a la enzima cinasa de tirosina, como imatinib, nilotinib y dasatinib, son el tratamiento preferido en la mayoría de los pacientes en fase crónica e inducen remisión citogenética completa de la enfermedad en más de 50% de los pacientes. De estos medicamentos, el más utilizado como tratamiento de primera línea es el imatinib a dosis de 400 a 800 mg/día; el nilotinib y el dasatinib se usan principalmente para casos de resistencia o intolerancia al imatinib, aunque el dasatinib también puede considerarse como tratamiento de primera línea.

A pesar de los buenos resultados con estas opciones terapéuticas, ninguna de ellas puede en la actualidad curar al paciente. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única modalidad de tratamiento capaz de curar la enfermedad. Hace algunos años existía la limitante de la edad del paciente para someterse a este procedimiento con los esquemas de condicionamiento ordinarios; sin embargo, ahora con los esquemas de condicionamiento no mieloablativo y con mayor efecto inmunosupresor, esta limitante ya no es tan importante; además, la posibilidad de tener un efecto de injerto contra leucemia aumenta las probabilidades de curación de la enfermedad.

Actualmente se están desarrollando estudios con nuevos medicamentos para tratar esta enfermedad en pacientes que desarrollan resistencia; entre ellos se encuentran fármacos,

como la geldanamicina, rapamicina, leptomicina y algunos inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación.

Tratamiento de la fase blástica

Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia para el tipo mieloide en fase blástica son: citarabina, adriblastina, hidroxiurea y mercaptopurina 6; sin embargo, las remisiones que se logran son bastante cortas, y los pacientes que muestran buena respuesta al tratamiento alcanzan una supervivencia promedio de siete meses, en comparación con dos a tres meses en los que no responden.

Para la crisis blástica linfóide, la respuesta es un poco mejor, ya que con la combinación de vincristina y prednisona se han logrado remisiones de hasta 200 días, en comparación con 65 días para los pacientes que no responden al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Clarkson B, Wisniewski D.** Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. *Leukemia*, 2003;17(7):1211-1262.
- Deininger M.** Molecular biology, pathology and cytogenetics. En: Sekers M, Kalaycio M, Blowell B (eds.). *Clinical malignant hematology*. 1a. ed. New Delhi, India: McGraw-Hill, 2007;163.
- Fausel Ch.** Targeted chronic myeloid leucemia: seeking a cure. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2007;13(8):8-12.
- Jabbour E, Cortez JE, Ghanem H et al.** Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008;8:99-110.
- Lichtman MA, Liesveld JL.** Chronic myelogenous leukemia and related disorders. En: Beutler E (ed.). *Williams Hematology*. 7a. ed. McGraw-Hill, 2006;1237-1294.
- Olavarria E.** Autologous stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*, 2007;44:252-258.

Síndromes mieloproliferativos crónicos: policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis

21

Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez

Los síndromes mieloproliferativos crónicos se caracterizan por la proliferación crónica de una o más de las tres estirpes celulares de la sangre o la de las células del estroma medular en diferente proporción. La policitemia vera, la trombocitosis esencial, la mielofibrosis idiopática y la leucemia granulocítica crónica se conocen como síndromes mieloproliferativos crónicos. En estas enfermedades, en las que hay una transformación clonal de la célula madre pluripotencial, hay una sobreproducción de una o más de las líneas mieloides sin la presencia de un estímulo definido. Estas enfermedades comparten varias características clínicas y de laboratorio entre ellas.

● **Policitemia vera**

Definición

Como otros síndromes mieloproliferativos, la policitemia vera (PV), o policitemia rubra vera, es resultado de la proliferación anormal de una célula madre pluripotencial que da lugar a hematopoyesis clonal de glóbulos rojos, blancos y plaquetas, entre los que predomina la hiperplasia eritroide.

En cultivos *in vitro* de progenitoras hematopoyéticas de pacientes con PV se ha demostrado tanto hipersensibilidad de estas células progenitoras eritroides a la acción de la eritropoyetina como capacidad de formar colonias independientes del estímulo de ésta.

Datos epidemiológicos

La incidencia de PV es de 1 a 1.5 casos/100 000 habitantes/año. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 60 años y menos de 10% de los pacientes es menor de 40 años. La distribución por género es de dos varones por cada mujer, se presenta con mayor frecuencia en caucásicos que en personas de raza negra y también se ha visto que es más frecuente en individuos de origen judío (ashkenazí).

Cuadro clínico

Los pacientes que sufren PV presentan síntomas secundarios al aumento en el volumen sanguíneo: cefalea, astenia, mareo,

alteraciones visuales, disnea, prurito, diaforesis, pérdida de peso; también tienen dolor epigástrico, una complicación común que resulta del aumento de la secreción gástrica debido a las cifras altas de histamina causadas por la basofilia existente. La eritromelalgia (dolor ardoroso en pies y manos, acompañado de eritema, palidez o cianosis) se observa con frecuencia y se considera que es secundario a complicaciones trombóticas microvasculares. El prurito en la piel, en particular después de bañarse, puede ser muy grave. Los pacientes suelen desarrollar gota y el cuadro clínico característico a causa del aumento en los niveles de ácido úrico originado por el acelerado recambio celular.

Los pacientes suelen ser delgados, lo que es un reflejo del estado hipermetabólico vinculado con hematopoyesis aumentada. Durante la exploración física se puede encontrar aspecto pletórico, inyección conjuntival y cianosis en piel y mucosas; 66% de los pacientes presenta esplenomegalia e hipertensión arterial; la mitad también tiene hepatomegalia.

Son comunes las manifestaciones por trastornos de la hemostasia. Las complicaciones trombóticas son la principal causa de morbilidad y mortalidad: 66% de ellas son arteriales. Las complicaciones hemorrágicas se presentan en 30 a 40% de los pacientes y son consecuencia de trastornos funcionales de las plaquetas.

Datos de laboratorio

La biometría hemática muestra un aumento en la concentración de hemoglobina (suele variar entre 18 y 24 g/dl) y del hematócrito (superior a 60% en la mitad de los pacientes); la masa de glóbulos rojos se halla incrementada a más de 36 ml/kg en el varón y más de 32 ml/kg en la mujer. Como consecuencia de este aumento, la viscosidad sanguínea puede ser cinco a ocho veces mayor que lo normal. Existe leucocitosis moderada, con cifras de 11 000 a 25 000/ μ l, con aumento en el porcentaje de bandas, basófilos y eosinófilos pero sin mieloblastos.

En 75% de los casos hay trombocitosis con recuento de plaquetas superior a 450 000/ μ l; se habla de trombocitemia

cuando el recuento excede el millón por microlitro (10% de los pacientes).

Para el diagnóstico, no se requiere aspirado ni biopsia de la médula ósea. De hecho, el aspirado brinda muy poca información; sin embargo, los datos que orientan el diagnóstico en caso de realizarse son: hiper celularidad, aumento de los megacariocitos (lo que diferencia a la policitemia vera de otro tipo de policitemia) y ausencia de sideroblastos en la tinción de hierro de Peris o azul de Prusia (evidencia del consumo excesivo del hierro almacenado para la síntesis aumentada de hemoglobina); puede observarse incremento en la reticulina y en casos avanzados fibrosis, que llega a convertirse hasta en una tercera parte de los casos en verdadera mielofibrosis.

Otras pruebas importantes son la tinción citoquímica de la enzima fosfatasa alcalina de los leucocitos, que se encuentra elevada, en tanto que en la leucemia granulocítica crónica suele estar disminuida o ausente. En 40% de los pacientes, la vitamina B₁₂ sérica está aumentada (> 900 ng/L); en 70% aumenta la capacidad de saturación de la transcobalamina I, con hiperuricemia (en 30% de los individuos) y el incremento de la deshidrogenasa láctica observada en los estados caracterizados por un alto recambio celular. Las cifras de eritropoyetina suelen ser normales o reducidas. En presencia de trombocitosis, puede encontrarse hiperpotasiemia espuria. En 15 a 20% de los enfermos, hay alteraciones citogenéticas al momento del diagnóstico; las más frecuentes son: +8, +9 y eliminación 20.

La mutación V617F del gen JAK-2 se encuentra presente con mucha frecuencia en los síndromes mieloproliferativos crónicos, y en particular en esta enfermedad se observa hasta en 95% de los casos. Esta mutación parece estar implicada en la patogenia.

Diagnóstico

En 1975, el *Policitemia Vera Study Group* estableció los siguientes criterios diagnósticos:

Criterios mayores:

- A1, masa eritrocítica: Varones \geq 36 ml/kg.
Mujeres \geq 32 ml/kg.
- A2, saturación arterial de O₂ (PO₂): \geq 92%.
- A3, esplenomegalia.

Criterios menores:

- B1, trombocitosis: \geq 400 000/ μ l.
- B2, leucocitosis: \geq 12 000/ μ l en ausencia de fiebre.
- B3, fosfatasa alcalina leucocitaria: > 100.
- B4, vitamina B₁₂ sérica alta.

El diagnóstico se establece con la presencia de: A1 + A2 + A3 o A1 + A2 + dos criterios B.

Estos criterios, aunque válidos, en ocasiones no son útiles para detectar este trastorno en pacientes con manifestaciones moderadas o en fase inicial; para ellos existen los criterios diagnósticos modificados de policitemia vera (cuadro 21-1).

Cuadro 21-1

Criterios diagnósticos modificados de policitemia vera

A1	Aumento de la citemia (> 25% del valor normal calculado)
A2	Ausencia de causa de poliglobulia secundaria
A3	Esplenomegalia palpable
A4	Marcador de clonalidad (cariotipo anormal en médula ósea)
B1	Trombocitosis (> 400 000/ μ l)
B2	Leucocitosis neutrófila (neutrófilos > 10 000/ μ l)
B3	Esplenomegalia por ecografía o gammagrafía
B4	Crecimiento de BFU-E característico o disminución de eritropoyetina sérica
Diagnóstico = A1 + A2 + A3 o M, o A1 + A2 + 2 criterios B	

Diagnóstico diferencial

Las policitemias pueden clasificarse de acuerdo con los siguientes grupos:

- **Policitemia vera o policitemia primaria:** enfermedad de la célula madre hematopoyética, de origen clonal, caracterizada por aumento en la producción, no solamente de glóbulos rojos, sino también de granulocitos y plaquetas.
- **Policitemia secundaria:** complicación de una gran variedad de enfermedades, como las hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno y la enfermedad pulmonar con hipoxemia, en las cuales un aumento de la producción de eritropoyetina conduce a aumento de la masa de glóbulos rojos sin incremento de la cantidad de leucocitos y plaquetas. En la policitemia secundaria, hay aumento de eritropoyetina de diferente origen: a) fisiológicamente apropiado, que es una respuesta a la hipoxia hística y causa habitual de policitemia secundaria; b) fisiológicamente inapropiado, que es secundaria a la secreción o producción de eritropoyetina por neoplasias, como hipofisoma, hepatoma, tumores del cerebelo, miomas uterinos y riñones poliquisticos.
- **Policitemia reactiva:** conocida como policitemia del estrés, policitemia espuria o síndrome de Geisbock. Es un síndrome común que puede tener muchas causas; se considera que puede originarse en una disminución del volumen plasmático con una masa eritrocítica normal o un poco elevada. En estos casos, la saturación arterial de oxígeno es normal, no hay trombocitosis ni leucocitosis, la fosfatasa alcalina leucocitaria es normal y las cifras séricas de vitamina B₁₂ y eritropoyetina también son normales.

Evolución

Conforme progresa la enfermedad, alrededor de 15% de los pacientes desarrolla una fase gastada del padecimiento, cuyas características son:

- **Anemia:** secundaria a disminución de la eritropoyesis, quizá debido a fibrosis de la médula ósea, con aparición de dacriocitos (eritrocitos en forma de lágrima) en sangre periférica. En ocasiones, la anemia puede ser secundaria a deficiencia de hierro, a causa de las flebotomías que implica el tratamiento.
- **Leucocitosis:** en muy raras ocasiones excede los 50 000/mm³; suele estar relacionada con un cuadro leucoeritroblástico, definido por la presencia de sangre periférica de formas jóvenes de las líneas mieloide y eritroide.
- **Esplenomegalia progresiva.**
- **Aumento del tejido fibroso de la médula ósea.**

Si el paciente es visto por primera vez en la fase gastada de la enfermedad, puede ser muy difícil distinguirla de mielofibrosis con metaplasia mieloide agnógena o extramedular. En ocasiones, el individuo con policitemia vera puede tener leucemia mieloblástica aguda, con menos frecuencia en los casos tratados con flebotomías que en los que reciben fósforo radiactivo o alquilantes.

Tratamiento

El paciente que no se trata muere antes de dos años, por lo general debido a algún fenómeno trombótico o hemorrágico. En 60% de los casos, el tratamiento adecuado permite una supervivencia de 10 años. Hay diferentes opciones de tratamiento que implican tipos de complicaciones particulares; sin embargo, la única potencialmente curativa es el trasplante de células hematopoyéticas.

Flebotomía

Reduce el volumen sanguíneo y de la masa eritrocítica a cifras normales. Su objetivo es suprimir la eritropoyesis mediante la inducción de deficiencia de hierro. En un inicio se practica a intervalos de dos a tres días; la meta es reducir la masa de glóbulos rojos y mantener el hematócrito por debajo de 45%. Sin embargo, este procedimiento aumenta las posibilidades de mielofibrosis y complicaciones trombóticas, por lo que no está indicado en sujetos que sufren un estado hipercoagulable o con antecedentes de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o trombosis venosa profunda.

Quimioterapia

La hidroxiaurea es el mielosupresor más utilizado en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos; es un agente que inhibe la síntesis de DNA y que no aumenta el riesgo de inducir leucemia secundaria. El busulfán es un alquilante que se utiliza sobre todo en individuos de edad avanzada y con el cual se puede lograr mielosupresión duradera a dosis bajas (2 a 4 mg/kg). Uno de sus principales efectos secundarios es fibrosis pulmonar. Otras opciones de tratamiento son interferón α , que puede suprimir la proliferación de progenitores hematopoyéticos y la anagrelida, una quinazolona oral que

afecta la maduración de los megacariocitos y es útil para controlar la trombocitosis.

Terapéutica antitrombótica

Se utiliza para esto el ácido acetilsalicílico a baja dosis (80 a 100 mg/día) y se recomienda en pacientes con antecedente de trombosis o enfermedad cardiovascular en adición al tratamiento citorreductor. En aquellos en que dicho medicamento no sea suficiente, puede utilizarse el clopidogrel o la ticlopidina.

Pronóstico

Los pacientes sin tratamiento tienen una mediana de supervivencia de 18 meses; en los que reciben alguna forma de tratamiento es de más de 12 años. El principal factor determinante de la supervivencia de los pacientes es la edad al diagnóstico; así, los pacientes más jóvenes que reciben tratamiento apropiado tienen una mejor supervivencia.

Las principales causas de defunción son fenómenos trombóticos, aparición de enfermedad maligna hematológica y no hematológica, hemorragia y mielofibrosis.

● Trombocitosis esencial

Definición

Trastorno mieloproliferativo de origen clonal de las células pluripotenciales, que tiene expresión fenotípica, sobre todo en la línea de megacariocitos y plaquetas, pero que afecta a todas las células sanguíneas.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa de la trombocitosis esencial; sin embargo, sí se ha demostrado su origen clonal. Tiene una incidencia de dos casos/100 000 habitantes/año. Esta enfermedad suele presentarse en personas de entre 50 y 70 años de edad, y afecta en igual proporción a mujeres y varones. En este trastorno, las plaquetas presentan diversas anomalías morfológicas, bioquímicas y funcionales, ya que se observa disminución o ausencia de gránulos citoplásmicos junto con alteraciones del tamaño y volumen plaquetario. En la agregometría plaquetaria se aprecia reducción o falta de respuesta a los agonistas plaquetarios usuales, como ADP, trombina y colágeno.

Cuadro clínico

En muchos de los casos, el diagnóstico es un hallazgo fortuito durante la realización de una biometría hemática; sin embargo, lo más frecuente en pacientes que refieren síntomas son las manifestaciones hemorrágicas (sobre todo del tubo digestivo y la mucosa nasal) o trombóticas (en la mayoría de los casos, trombosis arterial). Estas manifestaciones trombóticas pueden conducir a datos clínicos de ataque isquémico transitorio o incluso infarto cerebral, isquemia coronaria, claudicación intermitente y eritromelalgia (enrojecimiento y dolor intenso, manifestada como ardor y dolor en las extremidades, sobre

todo en las plantas de los pies). Cuando se presenta en mujeres en edad reproductiva puede causar abortos espontáneos recurrentes y retraso del crecimiento fetal. El hallazgo más común durante la exploración física es esplenomegalia grado I (hasta en 40% de los individuos), además de equimosis y otras manifestaciones hemorrágicas que se presentan con mayor frecuencia que las trombóticas.

Diagnóstico

Los resultados de la biometría hemática al inicio de la enfermedad son hemoglobina y hematócrito normales, recuento de leucocitos normal y recuento plaquetario alto, que en la mayoría de los pacientes es mayor de 1 000 000/ μ l. En el frotis de sangre periférica se observan agregados de plaquetas con morfología anormal. En el aspirado de médula ósea hay hiperplasia megacariocítica, por lo general sin grandes cambios displásicos. El cariotipo generalmente es normal y son raras las alteraciones citogenéticas.

Como la trombocitosis esencial no tiene un marcador biológico característico, su diagnóstico se basa en criterios de exclusión (cuadro 21-2). Recientemente se ha encontrado la mutación V617F del gen JAK-2 hasta en el 50% de los casos, lo cual, a pesar de no ser un marcador específico de la enfermedad, ayuda en el diagnóstico y más aún en su evolución, ya que su presencia es un indicador de mal pronóstico.

Diagnóstico diferencial

Incluye entidades que causan trombocitosis secundaria, como síndromes mieloproliferativos crónicos (LGC, mielofibrosis idiopática y policitemia vera), síndromes mielodisplásicos (anemia sideroblástica y síndrome 5q-) y trombocitosis reactiva por esplenectomía, deficiencia de hierro, hemorragia aguda, hemólisis, infecciones, neoplasias epiteliales, alguna intervención quirúrgica, vincristina, linfoma y enfermedades inflamatorias crónicas.

● Cuadro 21-2

Criterios diagnósticos de trombocitosis esencial según el PVSG*

I.	Recuento de plaquetas mayor de 400 000/ μ l
II.	Hematócrito menor de 40% o masa eritrocítica normal [varón < 36 ml/kg, mujer < 32 ml/kg]
III.	Hierro medular presente, ferritina sérica normal o VCM normal
IV.	Ausencia del cromosoma Filadelfia
V.	Médula ósea con aumento de la línea megacariocítica
VI.	Ausencia de fibrosis medular y del cuadro leucoeritroblástico
VII.	Falta de evidencia morfológica o citogenética de síndrome mielodisplásico
VIII.	Ausencia de causa conocida de trombocitosis reactiva

*Polycythaemia Vera Study Group.

Tratamiento

El inicio del tratamiento depende más del cuadro clínico que del recuento plaquetario, ya que no se debe olvidar el potencial leucemógeno del uso crónico de algunos agentes utilizados para el tratamiento a largo plazo. Aunque el criterio es controvertido, hay consenso para iniciar el tratamiento cuando el recuento de plaquetas se encuentra entre 1.0 y 1.5 millones/ μ l, debido al riesgo alto de hemorragias.

La mejor opción para tratar presentaciones agudas es la plaquetoféresis; sin embargo, su efecto es limitado y transitorio, por lo cual debe acompañarse de la administración de algún agente terapéutico. Las opciones son administrar hidroxiurea, melfalán, clorambucilo, busulfán o pipobromán. Las alternativas son interferón y anagrelida (antiagregante para el control de la trombocitosis resistente a hidroxiurea e interferón).

Los criterios para definir a los pacientes como de alto o bajo riesgo y con base en ello definir su tratamiento son:

- Alto riesgo: mayores de 60 años, antecedente de trombosis previa.
- Bajo riesgo: menores de 60 años, sin antecedentes previos de trombosis.

Los pacientes considerados de alto riesgo deben recibir alguna de las opciones terapéuticas descritas y en los de bajo riesgo asintomáticos se recomienda sólo ácido acetilsalicílico (80 a 100 mg/día).

La supervivencia de los pacientes con trombocitosis esencial no difiere mucho de la de la población sana y la evolución de la enfermedad hacia leucemia aguda es rara; cuando esto ocurre, suele ser hacia LMA M4 o M7.

● Mielofibrosis

Definición

Esta enfermedad, también conocida como metaplasia mioide agnógena, es un trastorno clonal de las células precursoras hematopoyéticas caracterizado por la presencia en la sangre periférica de granulocitos inmaduros, precursores eritroides y dacriocitos, con grados variables de fibrosis en la médula ósea y esplenomegalia. El nombre se refiere al depósito excesivo de colágeno en la médula ósea.

Datos epidemiológicos

La mielofibrosis es el síndrome mieloproliferativo crónico menos frecuente, con incidencia de 1.5 por cada 100 000 habitantes en Estados Unidos. Suele afectar a personas de edad avanzada, con edad media de presentación de 65 años. Aunque puede aparecer en personas jóvenes, es excepcional antes de los 20 años y no tiene un claro predominio en algún género.

Etiopatogenia

La causa de la mielofibrosis se desconoce, no así su origen, el cual tiene lugar en una célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas. Aunque hay proliferación de fibroblastos en la médula ósea, éstos no forman parte de la proliferación neoplásica, ya que son normales y policlonales. La proliferación fibroblástica intramedular ocurre como consecuencia de la liberación del factor de crecimiento relacionado con las plaquetas, producido por los megacariocitos y almacenada en los gránulos α de las plaquetas. Esta proliferación da lugar a la formación de depósitos de colágeno tipos I y II, fibronectina, proteoglicanos, a neoformación ósea, fibrosis reticulínica y dilatación de sinusoides en la médula ósea con hematopoyesis intrasinusoidal.

Cuadro clínico

La sintomatología es de inicio insidioso y refleja tres aspectos fundamentales: anemia, que se manifiesta con astenia, palidez, palpitaciones, disnea de esfuerzo y edema; estado hipermetabólico, con febrícula, diaforesis y pérdida de peso, y esplenomegalia, con dolor en hipocondrio izquierdo, distensión abdominal y plenitud posprandial. También puede haber manifestaciones hemorrágicas o trombóticas, y prurito en algunos casos.

En la exploración física, el hallazgo más constante es la presencia de esplenomegalia (en 90% de los pacientes); en la mayoría de los casos es moderada, pero puede llegar a ser masiva.

Datos de laboratorio

La anemia tipo normocítica normocrómica es la manifestación más frecuente (en 80% de los pacientes); la valoración morfológica de la sangre periférica muestra anisocitosis, poiquilocitosis y dacriocitos (eritrocitos en lágrima), y es característico un cuadro leucoeritroblástico, es decir, la presencia de eritroblastos y células mieloides inmaduras, como mielocitos y metamielocitos. Puede encontrarse trombocitopenia o trombocitosis. En 85% de los casos, el hallazgo más constante en el perfil bioquímico es el aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL). El aspirado de médula ósea es difícil y en muchas ocasiones no se puede obtener muestra (punción seca). En la biopsia de la médula ósea en la fase inicial de la enfermedad, se encuentra hiperplasia eritroide, granulocítica y megacariocítica, además de fibrosis reticulínica y fibrosis colágena, que se pone de manifiesto mediante tinción argéntica.

Diagnóstico

Se basa en la existencia de fibrosis de la médula ósea sin una causa que la justifique, además de esplenomegalia, síndrome leucoeritroblástico y presencia de dacriocitos. Debido a que se trata de una enfermedad heterogénea, el diagnóstico diferencial

es muy amplio e incluye otros síndromes mieloproliferativos crónicos (como LGC, policitemia vera y trombocitosis esencial), así como síndromes mielodisplásicos, reacciones leucemoides, leucemia de células pilosas, linfomas e infecciones crónicas (como tuberculosis).

La determinación de la mutación V617F del gen JAK-2 está presente en el 50% de los casos.

Tratamiento

El único tratamiento eficaz para curar la mielofibrosis es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el cual, de no realizarse en las etapas tempranas de la enfermedad, puede incluso resultar difícil por la fibrosis medular extensa. Además de esta opción, hay medidas terapéuticas para tratar las citopenias como el uso de transfusiones, eritropoyetina, andrógenos e incluso talidomida que se ha usado en algunos estudios piloto en donde se demostró mejoría significativa en las citopenias. El tratamiento de los síntomas relacionados con la mieloproliferación incluye el tratamiento de la esplenomegalia, para lo cual se puede recurrir a la radiación, que es útil cuando hay esplenomegalia masiva, o si el dolor es intenso, la cirugía, que por lo general implica riesgos importantes, y el uso de quimioterápicos como la hidroxiaurea, 2-clorodesoxiadenosina y alquilantes como el melfalán o lenalidomida.

La mediana de supervivencia después del diagnóstico es de cinco años; menos de 20% sobrevive más de 10 años. Los signos de mal pronóstico son: presencia de anemia, trombocitopenia, hepatomegalia, fiebre inexplicada y hemólisis importante. Las principales causas de muerte son infecciones, hemorragias, complicaciones postesplenectomía y evolución a leucemia aguda.

BIBLIOGRAFÍA

- Cervantes F.** Síndromes mieloproliferativos crónicos. En: Castillo R (ed.). Hematología clínica. 4a. ed. Madrid: Harcourt, 2001;325-329.
- Gómez E.** Síndromes mieloproliferativos. En: Bello A (ed.). Hematología básica. 3a. ed. México: Prado, 2001;272-279.
- Harrison C.** Current trends in essential thrombocythaemia. *British Journal of Haematology*, 2002;117:796-808.
- Kaur H.** Chronic myeloproliferative diseases. En: Sekers M, Kalaycio M, Blowell B (eds.). *Clinical malignant hematology*. 1a. ed. New Delhi, India: McGraw-Hill, 2007;445-483.
- Lichtman MA.** Idiopathic myelofibrosis (myelofibrosis with myeloid metaplasia). En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;411-418.
- Means RT.** Polycythemia vera. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2259-2272.
- Messinezy M, Pearson TC.** ABC of clinical haematology: polycythemia, primary, essential thrombocythaemia and myelofibrosis. *Br Med J*, 1997;314:587-590.

- Michiels JJ, Thiele J.** Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocythaemia, polycythaemia vera, and idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). *Int J Hematol*, 2002;76(2):133-45.
- Prchal JT.** Clinical manifestations of erythrocyte disorders. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;411-418.
- Schafet AI.** Essential thrombocythemia and thrombocytosis. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York, McGraw-Hill, 2006;1785-1794.
- Spivak J.** The optimal management of polycythaemia vera. *British Journal of Haematology*, 2002;116(2):243-254.
- Tefferi A.** Polycythaemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clinic Proceedings*, 2003;7:174-194.
- Vardiman JW.** Myelodysplastic syndromes, chronic myeloproliferative diseases, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Semin Diagn Pathol*, 2003;20(3):154-79.

Síndromes mielodisplásicos

22

Dr. David Gómez Almaguer

● Definición

Con este término y su forma abreviada “mielodisplasia” se describe a un grupo heterogéneo de alteraciones de la médula ósea que se caracteriza por una mala producción de células hematopoyéticas y se traduce por lo general en pancitopenia. A diferencia de la anemia aplásica, la médula ósea es celular; es decir, la celularidad de la médula es normal o ligeramente disminuida, e incluso puede ser hiper celular.

En el pasado se conocía a este padecimiento con el término de anemia refractaria, ya que el tratamiento con vitamínicos o hierro era inútil y sólo se brindaba tratamiento de sostén con transfusiones de sangre y sus fracciones. Con el tiempo, muchos de los pacientes desarrollan leucemia, en especial aguda y mieloblástica, lo cual provocó que por un tiempo se denominara a este grupo de enfermedades como “estados preleucémicos”.

● Clasificación de la mielodisplasia

En 1976 se reunió por primera vez el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) con el fin de establecer los criterios diagnósticos aplicables a los entonces llamados síndromes preleucémicos o anemia refractaria con exceso de blastos. El grupo FAB se reunió de nuevo en 1982 y agregó tres subtipos adicionales para dividir a este grupo de padecimientos en cinco grupos:

- Anemia refractaria (pancitopenia, médula sin aumento de blastos o de hierro).
- Anemia sideroblástica (igual a la anterior, pero con aumento de hierro en la médula ósea y eritroblastos con hierro granuloso en citoplasma en forma de anillo: sideroblastos).
- Anemia refractaria con exceso de blastos (igual que la primera, pero con menos de 5% de blastos en sangre periférica y entre 5 y 20% de blastos en la médula ósea).
- Leucemia mielomonocítica crónica (igual a la anterior, pero con monocitosis absoluta: un aumento de monocitos inmaduros en sangre periférica > 1000/ μ l).

- Anemia refractaria con exceso de blastos en “transformación” (más de 5% de blastos circulantes en sangre periférica y más de 20% de blastos en médula ósea, sin sobrepasar 30%).

La clasificación se ha modificado de manera reciente por la Organización Mundial de la Salud, la cual recomienda excluir a los tipos 4 y 5 por considerarse leucemias y no síndromes mielodisplásicos. Esta clasificación es muy reciente y habrá que esperar el paso de los años para observar su aceptación. A continuación se describe esta clasificación.

- Anemia refractaria 5 a 10%.
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo 10 a 15%.
- Citopenia refractaria con displasia multilínea 24%.
- Anemia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo 15%.
- Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I (1 a 5% de blastos) y tipo II (6 a 19% de blastos) 40%.

Existe un grupo denominado síndrome 5q por tener esta alteración cromosómica y, finalmente, el grupo no clasificable. Su frecuencia no está definida todavía.

● Causas y cuadro clínico

La causa no se conoce y quizá se relacione con factores muy similares a aquellos que pueden provocar la leucemia: virus, agentes tóxicos, radiación, factores genéticos, etcétera. Es notable que se puedan encontrar alteraciones cromosómicas en la mayoría de los casos. Aunque se desconoce su incidencia, la mediana de la edad de presentación en el adulto es de 65 años, y de seis años en el niño.

Los síndromes mielodisplásicos tienen en común dos cosas: 1) la presencia de citopenias y 2) la dismorfogénesis de todas las estirpes celulares, particularmente de los eritrocitos.

Se considera que los factores que producen anemia en los pacientes son la falta de diferenciación celular, la apoptosis aumentada y las alteraciones clonales malignas. Estos factores varían en cada grupo de mielodisplasia. Se ha demostrado

que hay un defecto en la autoinmunidad en algunos pacientes, al igual que sucede en los casos de anemia aplásica.

La enfermedad puede observarse a cualquier edad; sin embargo, es rara en la infancia y en adultos jóvenes. Predomina en adultos de ambos géneros y mayores de 50 años. Aumenta gradualmente con el paso de los años.

Los signos y síntomas de presentación están relacionados con las citopenias periféricas, por lo que son inespecíficos. Un buen número de pacientes se encuentra asintomático cuando se establece el diagnóstico de manera incidental en una biometría hemática sistemática. Otros se presentan con datos similares a los de cualquier anemia crónica: fatiga, debilidad, palidez, cefalea, mareos, intolerancia al ejercicio y, en casos graves, angina. Los síntomas se instalan de manera lenta y gradual en el transcurso de meses. En ocasiones se observan casos que simulan aplasia medular: debilidad, púrpura, fiebre. El bazo puede ser palpable en los tipos 3, 4 y 5. En las variantes con mayor número de blastos, el cuadro clínico es muy similar al que se observa en la leucemia aguda.

● Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se establece en un paciente que presenta, por lo general, pancitopenia moderada, sin blastos circulantes o con mínima cantidad de ellos, con un curso clínico crónico y una médula ósea displásica con celularidad normal o sólo ligeramente disminuida. Las alteraciones hematológicas que incluyen una o más estirpes celulares y que se acompañan de características de displasia en la morfología celular constituyen los rasgos distintivos de la mielodisplasia. La anemia casi siempre está presente y se relaciona con una respuesta de reticulocitos inadecuadamente baja que refleja el daño medular.

En el examen del frotis de la sangre periférica se aprecia la anormalidad eritrocítica característica de este grupo de trastornos: la ovalomacrocitosis, que consiste en la presencia de glóbulos rojos muy grandes, que han perdido su morfología normal para adoptar una forma oval que el observador experimentado advierte de manera fácil; además se observa poiquilocitosis, anisocitosis, anisocromía y punteado basófilo. En casos graves puede advertirse la presencia de eliptocitos, eritrocitos en forma de lágrima (llamados también dacriocitos), esquistocitos, estomatocitos o acantocitos. En la tinción de hierro de la médula ósea, casi siempre se puede corroborar la presencia de eritroblastos con más de cinco gránulos de hierro alrededor del núcleo, que se llaman sideroblastos en anillo. Los neutrófilos presentan anomalías notables, que incluyen núcleos bilobulados y un citoplasma hipogranuloso; se aprecian macroplaquetas o microplaquetas.

La enfermedad puede confundirse con la anemia aplásica; sin embargo, la celularidad normal o aumentada de la médula ósea es la regla en la mielodisplasia, en tanto que en la aplasia siempre existe hipocelularidad grave que puede demostrarse mediante la biopsia correspondiente.

En algunos casos se puede presentar una mielodisplasia con ligera hipoplasia, la cual resulta difícil de distinguir de la anemia aplásica leve o moderada. Hay cambios cromosómicos hasta en el 75% de los casos, principalmente afectando

los cromosomas 5, 7 y 8; de éstos, el más común es el -5/5q (eliminación) seguido de monosomía -7/7q. El primero de ellos, que constituye el clásico síndrome 5q-, es común en mujeres de edad avanzada, con anemia microcítica y trombocitosis, sin deficiencia de hierro; tiene buen pronóstico. La monosomía 7, por el contrario, implica un mal pronóstico.

La leucemia aguda se distingue porque el número de blastos en la médula ósea es mayor de 20% y el cuadro clínico es de aparición relativamente rápida. Además, la leucemia aguda es común en pacientes más jóvenes.

La anemia megaloblástica puede remedar a la mielodisplasia; sin embargo, los cambios de gigantismo celular son muy notables y hay aumento de la enzima deshidrogenasa láctica en el suero de casi 100% de los casos. En la mielodisplasia, esto no ocurre, a menos que haya una franca transformación leucémica. Los tratamientos con vitamínicos y hierro suelen resultar inútiles en la mielodisplasia, ya que no existe deficiencia de estos elementos.

En resumen, se hace el diagnóstico en un paciente con citopenia, sin causa lógica manifiesta, sin respuesta al tratamiento previo y se confirma con un estudio de la médula ósea. Se debe tener en mente descartar la insuficiencia renal, el carcinoma oculto y el hipotiroidismo en estos pacientes (cuadro 22-1).

● Tratamiento y pronóstico

Recientemente se ha establecido un índice pronóstico internacional basado en las características citogenéticas de este grupo de padecimientos. En este índice, los pacientes son asignados a tres categorías de riesgo: bueno, intermedio y malo, con una mediana de supervivencia de más de 24, 18 y menos de 12 meses, respectivamente.

Estas categorías concuerdan con los tres porcentajes de blastos en la médula ósea en los que se basa la clasificación

● Cuadro 22-1

Algunos tratamientos que se utilizan solos o en combinación para la mielodisplasia

Andrógenos
Eritropoyetina
Factores de crecimiento
Piridoxina
Globulina antitrombocítica
Ciclosporina
Corticosteroides
Interferón
Talidomida
Imatinib
5-azacitidina
Inmunosupresores
Antitrombóticos
Trasplante de células hematopoyéticas

de los síndromes mielodisplásicos: menos de 5%, entre 5 y 20%, y más de 20%.

Además, se han propuesto cuatro categorías según alteraciones cromosómicas, número de citopenias y el porcentaje de blastos presente. Los pacientes de mejor pronóstico tienen sólo síntomas de anemia y menos de 5% de blastos. Si sólo existe displasia pura de la serie eritroide la sobrevida puede llegar a los 10 años, mientras que si existe anemia refractaria con exceso de blastos este periodo generalmente es menor de seis meses.

El tratamiento suele ser decepcionante en muchos de los pacientes, a quienes se les mantiene con medidas de sostén, por ejemplo, transfusiones de glóbulos rojos; cuando hay trombocitopenia importante se les transfunden plaquetas. En ocasiones, la piridoxina puede ser útil en pacientes con el tipo 1 o 2 de mielodisplasia.

Los andrógenos como la oximetolona, la mesterolona o el danazol pueden mejorar al paciente y mantenerlo libre de transfusiones. Éstos son útiles en los tipos 1 y 2 de las mielodisplasias.

En la leucemia mielomonocítica crónica, y cuando la mielodisplasia se presenta con exceso de blastos (tipos 3, 4 y 5), la quimioterapia con dosis bajas de citarabina (ARA-C) o etopósido puede mejorar a los pacientes y en ocasiones prolongar su supervivencia. Cuando la transformación es hacia una leucemia aguda, como ocurre en el tipo 5, también se puede utilizar quimioterapia ordinaria intensiva, como sería el uso de citarabina a razón de 200 mg/m²/día durante siete días, y daunomicina en 45 mg/m²/día durante tres días. Recientemente se han visto respuestas alentadoras con medicamentos con capacidad hipometilante, como la dacitabina o la azacitidina; sin embargo, no ofrecen mejoría sostenida y prolongada y su costo es muy alto. Al parecer, estos medicamentos funcionan en todas las variantes de mielodisplasia.

En fecha reciente se ha observado que un grupo pequeño de enfermos puede mejorar con factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos. Algunos pueden mejorar con inmunosupresores, como la globulina antitimocito, o bien la ciclosporina. La eritropoyetina incrementa en ocasiones la hemoglobina de estos individuos y evita las transfusiones.

Por último, hasta la fecha, la mejor alternativa de tratamiento en los síndromes mielodisplásicos la constituye el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Este tratamiento en la actualidad se ha simplificado, ya que se puede utilizar

una modalidad poco dinámica que consiste en reducir la intensidad de la quimioterapia de preparación pretrasplante; esto reduce la toxicidad y mortalidad relacionadas con el procedimiento y permite considerar esta opción de tratamiento en aquellos que cuenten con un donador HLA idéntico. Los ancianos, aquellos con citopenias graves y los que presentan un aumento en el número de blastos tienen el peor pronóstico. Los tipos 1 y 2 suelen tener mejor supervivencia y en ocasiones sobrepasan los cinco años.

Hay un subgrupo especial de pacientes con síndrome mielodisplásico al que pertenecen mujeres con la variedad tipo 1 (anemia refractaria) y trombocitosis, además de la eliminación parcial de 5q (eliminación cromosómica); ésta es la forma más indolente de todos los síndromes mielodisplásicos, y la que muestra una menor tendencia a su evolución hacia una leucemia mieloblástica aguda, por lo que tienen una evolución estable y relativamente benigna, con buena respuesta a los andrógenos y a la eritropoyetina. La lenalidomida parece ser útil en este grupo de pacientes. Aquellos que cuentan con un donador HLA idéntico y que se someten a un trasplante alógeno hematopoyético pueden obtener la curación definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, Lowenberg B, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Wijermans PW, Gore S, Greenberg PL.** World Health Organization (WHO) International Working Group. 1. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2000;96:3671-3674.
- Lichtman LA, Liesveld JL.** Myelodysplastic disorders. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1157-1181.
- List AF, Sandberg AA.** Myelodysplastic syndromes. En: Greer JP, Forrester J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2207-2234.
- Parker JE, Mufti GJ.** The myelodysplastic syndromes: a matter of life or death. *Acta Haematol*, 2004;111:78-99.
- Ruiz AGJ.** Clasificación de las anemias dishemopoyéticas. *Rev Invest Clín*, 1983;35:1-2.
- Sang SJ, Woessner S, Buxó J, Beses C.** Síndromes mielodisplásicos. *Hematología clínica*. 4a. ed. Madrid: Harcourt, 2001;254-271.

Breve historia de la hematología III. Los linfomas y el mieloma múltiple

23

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Linfomas

Thomas Hodgkin y la descripción original del linfoma

Thomas Hodgkin estudió en Edinburgo, cuando la medicina hipocrática ejercía una gran influencia en la práctica clínica. Hodgkin fue un estudiante destacado que, siendo todavía alumno, escribió su primer artículo médico “Sobre la utilidad del bazo”, en el que mencionaba, entre otras funciones, la regulación del volumen sanguíneo, la purificación de la sangre y el permitir la expansión del sistema portal. Al terminar sus estudios, en 1825, se trasladó a Londres para incorporarse al cuerpo médico del Hospital Guy, y en 1826 recibió el nombramiento de Inspector de los Muertos y Curador del Museo de Anatomía Mórbida. En este puesto acumuló una gran experiencia en la correlación de la enfermedad clínica con los datos patológicos, lo que le permitió una serie de observaciones que en 1832 lo condujeron a publicar un artículo histórico “Sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo”. En él describió de manera sucinta seis casos, que incluyen los resultados de la necropsia, y uno adicional enviado por un colega. En esta publicación, Hodgkin afirmó que el crecimiento patológico de los ganglios linfáticos y el bazo era el resultado de una enfermedad primaria de los mismos, y no la consecuencia de un proceso inflamatorio o infeccioso, como se creía hasta entonces, y trazó la primera referencia a la enfermedad que ya había descrito Malphigi, en 1666.

Este artículo fundamental de Hodgkin tuvo que aguardar más de 20 años para ser redescubierto, en 1856, por Samuel Wilks, trabajando en el mismo hospital y con el material original del que dispuso Hodgkin. Wilks describió 10 casos, que incluyen tres de los de Hodgkin, y denominó al trastorno “enfermedad lardácea”. Un decenio después ligó permanentemente el nombre de Hodgkin a este padecimiento en una revisión titulada “Casos de crecimiento de las glándulas linfáticas y el bazo (o enfermedad de Hodgkin)”.

En 1837, Hodgkin era el candidato natural al codiciado puesto de Médico Asistente en el Hospital Guy, sucediendo en el mismo a otro gigante de la medicina, Thomas Addison. Sin embargo, por problemas que nada tenían que ver con su ca-

pacidad, se le negó esta distinción, por lo que al día siguiente renunció a todos sus puestos en este hospital. Hodgkin fue, además de un brillante médico, un defensor de los derechos de los desprotegidos y un activista social. Falleció en 1866 a los 68 años.

Definición posterior de la enfermedad de Hodgkin

En 1878, Greenfield realizó el primer dibujo de unas células gigantes patognomónicas de la enfermedad de Hodgkin (EH), con dos o tres núcleos, las mismas que habían sido reconocidas desde hacia 20 años. La histopatología definitiva de la EH fue descrita en 1898 por Sternberg, primero, y en 1902 por Dorothy Reed, quien concluyó, basada en las descripciones en la literatura médica y ocho casos examinados, que la enfermedad de Hodgkin poseía un tipo histológico típico y peculiar, pudiendo entonces ser considerada con todo derecho una entidad histopatológica definida. En 1926, casi un siglo después de la descripción original de Hodgkin, Fox realizó el examen microscópico de los casos informados por Hodgkin y conservados en el Hospital Guy, concluyendo, según los criterios establecidos por Reed, que tres de los casos correspondían a la histopatología de la EH: uno era un linfoma no Hodgkin y dos correspondían a tuberculosis y sífilis, respectivamente.

En 1966, Lukes y Butler publicaron una novedosa clasificación histopatológica de la EH, que representó un enorme progreso sobre la de 1947 de Jackson y Parker, e incluía lo que ellos denominaron esclerosis nodular; esta clasificación permanece en uso hoy en día.

El origen, naturaleza y patogenia de la enfermedad de Hodgkin (EH) ha estado en controversia por más de un siglo. El mismo Hodgkin pensaba que era el resultado de una hipertrofia del sistema linfático. Por su parte, Sternberg encontró que ocho de sus 13 pacientes tenían tuberculosis, por lo que concluyó que la EH era una forma particular de esa enfermedad, muy frecuente en su época. Sin embargo, Dorothy Reed rechazó estos argumentos y afirmó que la EH era un padecimiento independiente, que algunas veces se vinculaba con tuberculosis. No fue sino hasta el decenio de 1960 que se señaló que la EH es en realidad una neoplasia maligna, cuan-

do por métodos de citogenética se comprobó que sus células poseen dos de las características distintivas de una neoplasia maligna: la clonalidad y la aneuploidia. En fecha reciente, el análisis de los reordenamientos en los genes de las inmunoglobulinas en células individuales de Reed-Sternberg, demostrado por Kuppers en 1998 mediante la reacción en cadena de la polimerasa, probó que el origen de la EH se localiza en una célula aberrante de linaje B, al menos en las variedades de esclerosis nodular, celularidad mixta y reducción linfocítica. Otra teoría sostenía que la causa de la EH eran diversos virus; en la actualidad se sabe que el virus de Epstein-Barr se halla en las células de Reed-Sternberg entre el 30 y 50% de las biopsias en este linfoma.

En 1877, Pel y Ebstein describieron un tipo cíclico particular de fiebre en los pacientes con EH, que hoy lleva su nombre. Aunque Dorothy Reed ya había descrito la anergia a la tuberculina, hasta 1956 se definió la anergia a antígenos naturales.

Un avance significativo en el estudio de la EH se logró con la introducción de la linfangiografía de las extremidades inferiores, desarrollada por Kinmonth en 1952, lo que permitió corroborar su extensión a los ganglios retroperitoneales.

A esto se sumó en 1969 el conocimiento de la extensión de la EH hacia el hígado, los ganglios del hilio esplénico y el bazo, mediante la laparotomía exploradora diagnóstica, en Stanford. Estos estudios ayudaron a entender que la EH se disemina por continuidad por la vía linfática hacia los grupos ganglionares cercanos y otras estructuras linfoides. En una serie de reuniones en las que se describieron el origen, naturaleza, epidemiología y modalidades terapéuticas de la EH, la última de las cuales tuvo lugar en 1988 en Costwolds, Inglaterra, se llegó al concepto de que la enfermedad es curable.

Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin como un modelo en oncología

Hasta antes del uso por Pusey de los rayos X en 1902, descubiertos por Roentgen en 1896, la terapia de la enfermedad de Hodgkin (EH) era sólo sintomática. Este hecho marca el inicio de la terapia no quirúrgica y del tratamiento médico de la EH, que a su vez influyó de manera notable en la terapia oncológica en general. En 1925, Gilbert desarrolló el concepto de radiación segmentaria, dando a conocer una supervivencia de más de seis años en los pacientes respondedores de su cohorte. En 1962, Kaplan logró otra notable mejoría cuando introdujo la radioterapia de campo ampliado con el acelerador lineal para las etapas I y II de la EH, que en 1966 fue refinada por el mismo Kaplan y Rosenberg, al desarrollar la forma y campo óptimos para la radiación de las estructuras linfáticas, en los clásicos campos en “manto” y en “Y invertida”, para la adecuada radiación arriba y abajo del diafragma, así como el concepto de radiación nodal o linfoide total, cuando se utilizan ambos campos.

Desarrollo de la quimioterapia de la EH

Esta modalidad de tratamiento en la EH fue mencionada por vez primera por Osler, en 1894, ya que hasta ese momento

se empleaba exclusivamente la radioterapia, con resultados parciales y de corta duración. En 1943 se usaron por vez primera los alquilantes. Para 1969, Jakobs dio a conocer la primera curva de supervivencia conocida en esta enfermedad. El siguiente avance llegó con el descubrimiento de los derivados naturales conocidos como alcaloides de la Vinca, que supusieron una adición valiosa al arsenal antilinfoma: la vinblastina se utilizó en la EH, en tanto que la vincristina se usó en los linfomas no de Hodgkin (LNH), que en aquellos años se conocían como linfosarcomas y sarcomas de células reticulares. Los primeros estudios clínicos, que representaron el nacimiento de la quimioterapia como recurso terapéutico, establecieron claramente la superioridad de la vinblastina sobre la ciclofosfamida en la terapia de la EH.

Para 1963, ya se había iniciado la quimioterapia de combinación en etapas avanzadas de la EH, que incluye ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona, esquema conocido como MOMP. Cuando un año después se probó la utilidad de la procarbazona, ésta sustituyó al metotrexato, dando origen al esquema denominado MOPP, que fue extendido a seis meses debido a la evidencia de la lenta tasa de crecimiento de las células tumorales en la EH.

El MOPP revolucionó el tratamiento de la EH en 1975 cuando De Vitta informó de 200 pacientes, el 80% de los cuales obtuvo una remisión completa, cuatro veces más que con un solo fármaco, con una supervivencia libre de enfermedad de casi el 70%, en contraste con el 10% de los pacientes tratados con un solo agente.

El programa ABVD se desarrolló en el Instituto del Cáncer de Milán en 1973, ya que hasta el 30% de pacientes con EH no obtiene una remisión completa con el MOPP y otro tanto recae. Este esquema contiene adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina, con la ventaja de ser muy bien tolerado, por lo que es considerado actualmente el tratamiento preferido de la EH.

Cuando en Milán se inició la administración de quimioterapia alternando MOPP/ABVD se comprobó la superioridad de esta estrategia, capaz de obtener 90% de remisión, comparada con el 75% cuando se usa exclusivamente MOPP. Casi 20 años después, 47% de los pacientes con sólo MOPP habían muerto de avance de la EH, contrastando con sólo el 23% en el grupo tratado con MOPP/ABVD.

La importancia del esquema MOPP consistió en demostrar que la terapia de combinación era capaz de curar una gran parte de pacientes adultos con un cáncer avanzado. En la actualidad, casi 33% de individuos con EH muere sin signos de enfermedad encontrada en la necropsia. Por esto, la historia de la enfermedad de Hodgkin (EH) representa una de las aventuras más grandiosas de la medicina y estableció el modelo sobre el que se ha basado el estudio de las demás neoplasias malignas. Le debemos a esta enfermedad algunos de los logros y principios más significativos en el estudio de las neoplasias. Gracias a ella, ahora sabemos que se requiere un seguimiento de hasta 25 años, y no sólo de cinco, para valorar un régimen terapéutico y su efecto a largo plazo, incluyendo las consecuencias sobre los tejidos normales. La necesidad de estudios clínicos prospectivos y con testigos,

con control de calidad y un adecuado análisis estadístico fueron todos demostrados durante la búsqueda del tratamiento apropiado de la EH.

El gran éxito a corto plazo en el tratamiento de este linfoma se ve empañado por la mortalidad acumulada secundaria al propio tratamiento, principalmente cánceres secundarios, mayor que la debida a la misma enfermedad, evidente cuando se sigue a los pacientes a largo plazo (25 años).

Linfomas malignos o no Hodgkin

Antecedentes

Aunque la historia de los linfomas inició con la descripción de la enfermedad de Hodgkin (EH) en 1832, fue hasta los últimos 60 años que se obtuvieron logros relevantes en su tratamiento. El linfoma, junto con la leucemia, fue el motor del desarrollo de lo que hoy se conoce como oncología médica. En contraste con la EH, la patogenia y mecanismos de neoplasia maligna de los linfomas no Hodgkin (LNH) fueron relativamente sencillos de elucidar, con el beneficio de que en su entendimiento representó el crecimiento explosivo de la inmunología después de la Segunda Guerra Mundial. Mientras que actualmente casi todos los pacientes con EH se curan, lo opuesto es verdad en los LNH, en los que se ha identificado una serie de anormalidades, que incluyen las de los oncogenes reguladores de la mitosis, la inhibición de mecanismos apoptóticos y de diferenciación celular, así como alteraciones en el funcionamiento de los genes que gobiernan el ensamble de las inmunoglobulinas. La suma de todo lo anterior parece ser lo que por último determina el subtipo específico del LNH.

En 1845, Virchow y Bennett describieron de manera independiente los primeros casos de leucemia. Veinte años después, en 1865, Virchow dividió las leucemias en los subtipos “leucémica” y “aleucémica”. Sin embargo, al mismo tiempo Cohnheim describió un caso de leucemia con el nombre “seudoleucemia”, que se convirtió en un término vago y muy popular para agrupar todas las enfermedades acompañadas de esplenomegalia y linfadenopatía, lo que a la postre retardó por casi 150 años la adecuada clasificación y estudio de los LNH.

Inicio de la clasificación de los linfomas no Hodgkin

Hacia 1925 se inició un estudio ordenado de la clasificación de los linfomas malignos, cuando Brill, sin reconocer inicialmente la naturaleza maligna de la proliferación celular, describió los linfomas que hoy conocemos como nodular o folicular. Hacia 1942, Gall y Mallory publicaron la primera clasificación de los LNH, basada en criterios clinicopatológicos. En 1956, Rappaport elaboró su clasificación de los LNH, fácil de aplicar y con implicaciones sobre el pronóstico. Años después, en 1978, Lennert organizó el sistema de clasificación Kiel, reelaborado en 1992, y todavía en uso por hematopatólogos europeos. En ese mismo lapso se elaboró la Formulación Clínica para uso clínico de los LNH, conocida como *Working Formulation*. Por último, un avance mayor lo representó el

trabajo de un numeroso grupo de hematólogos de todo el mundo, la clasificación revisada europeo-americana del linfoma (REAL, *Revised European-American Lymphoma classification*, en inglés). En ella se definen los subtipos de linfoma según su genotipo molecular, inmunofenotipo, características clínicas y su morfología.

A lo largo de la evolución del conocimiento de los LNH, se han descrito los subtipos especiales que hoy conocemos; así, en 1958, Burkitt describió el linfoma que lleva su nombre, como una enfermedad endémica de niños africanos que habitan en zonas con intensa precipitación pluvial y altas temperaturas. En 1975, Barcos y Lukes reconocieron el linfoma linfoblástico como una entidad distinta de la leucemia aguda de células T, pero afectando mayormente a niños y adolescentes. Hacia 1977, Uchiyama, en Japón, describió por primera vez la leucemia/linfoma de células T del adulto. La identificación del cuadro histopatológico del linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*, MALT, en inglés) se la debemos a Isaacson y Wrigth, quienes lo dieron a conocer en 1978. En 1992, Banks reconoció el linfoma extranodal asociado a las células del manto, compuesto de células B neoplásicas de la zona marginal. Por último, en 1994, Harris describió una nueva entidad a la que llamó linfoma de células grandes del mediastino, que deriva de las células B de la médula del timo.

A los progresos histopatológicos anteriores se sumaron las contribuciones representadas por la determinación del inmunofenotipo por Aisenberg en 1972; el reconocimiento de reordenamientos genéticos de la célula B en 1981 por Korsmeyer, a lo que siguió la identificación de reordenamientos en receptor de las células T, por Aisenberg en 1985. El uso de anticuerpos monoclonales para identificar el subtipo específico B o T de manera sistemática se adoptó en 1992, como resultado del trabajo inicial de Knowles.

Etapas de los linfomas no Hodgkin

La disponibilidad de procedimientos diagnósticos para valorar la extensión de los linfomas, como la linfangiografía de los miembros inferiores, descrita por Kinmonth en 1952, resultó muy útil para conocer la extensión abdominal de la enfermedad.

La laparotomía y la esplenectomía, popularizadas por Glatstein en 1969 para identificar la etapa de la EH, también fueron un logro significativo. Lo anterior contribuyó para la formulación por Rosenberg en 1966 de un sistema de etapas de cuatro partes (I a IV), que aún usamos, fruto de la Conferencia de Rye, celebrada en ese mismo año.

Este sistema fue ampliado por Carbone después de la conferencia de Ann Arbor, Michigan, en 1971, y de nuevo en 1989, por Lister, como resultado de los acuerdos de la conferencia de Costwolds, Inglaterra. Estas clasificaciones originalmente aplicadas al estudio de la EH se han usado también en los LNH, aunque con menor utilidad. Al respecto, un progreso considerable se logró en 1993, con la introducción del Índice Pronóstico Internacional (IPI, *International Prognostic Index*, en inglés) de los LNH.

Evolución del tratamiento de los linfomas no Hodgkin o malignos

Desde 1902 hasta 1958 se utilizó la radioterapia en la EH con diferentes mejoras, como la dosimetría y la definición apropiada de los campos a radiar, y llegó a su cúspide con el trabajo de Kaplan, entre 1962 y 1980, con la radioterapia en manto y en Y invertida. En cuanto al desarrollo histórico de la quimioterapia, en los LNH ésta es un fiel reflejo de lo señalado para la EH, iniciando con la mostaza nitrogenada, la primera sustancia que produjo resultados significativos en las neoplasias malignas en el ser humano, en 1946, a la que siguieron durante los tres decenios posteriores la vinblastina, la procarbazona, la bleomicina, las nitrosoureas, la doxorubicina y el etopósido.

Lo anterior condujo en 1970 a la creación por De Vitta del esquema MOPP, ya descrito, al que siguió el ABVD, de Bonadonna, en 1982, menos leucemógeno. El régimen ABVD se puede alternar con el MOPP en etapas III y IV de la EH. A pesar de la intensa investigación, el tratamiento de los LNH no ha tenido el mismo éxito que el obtenido en la EH. Pocos casos de LNH se curan con la radioterapia.

No fue sino hasta 1975 que De Vitta, al trabajar en los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health*, NIH, en inglés) de Estados Unidos, informó de la eficacia del esquema denominado CHOP en los LNH de grados intermedio y alto. A lo largo de los años se han aplicado diversas alternativas, mismas que no han mostrado mejoría sobre los resultados obtenidos con el CHOP original. De hecho, la única opción curativa de los LNH de alto grado y grado intermedio en recaída para LNH la representa el esquema de dosis altas de quimioterapia, seguido del rescate con un trasplante autólogo de células hematopoyéticas, esquema usado por vez primera hace más de 45 años en pacientes con EH en recaída, y abandonado debido a una inaceptable mortalidad.

La mortalidad del LNH no ha disminuido como la de la EH; al contrario, continúa en aumento debido a una incidencia alta, sobre todo de la variedad folicular, indolente pero incurable, y a la alta mortalidad en el anciano. El aumento en la incidencia anual de LNH desde el decenio de 1970 se mantiene constante en 3 a 4%. Es en el grupo de LNH pediátricos en el que se ha logrado una mejoría impresionante, a partir del reconocimiento de que en este grupo el LNH es una enfermedad diseminada, que debe tratarse como si fuese una leucemia linfoblástica aguda.

El aumento de los casos de LNH relacionados con el sida ha empeorado esta perspectiva, ya que por lo general se trata de linfomas de grado alto o intermedio, indiferenciados o inmunoblásticos, en etapas avanzadas y diseminadas fuera de los ganglios al momento del diagnóstico, con un pronóstico sombrío y una supervivencia corta, que sobrepasa el incremento logrado en la supervivencia de los LNH no vinculados con el sida. Otros virus han sido implicados en el origen de estos linfomas, notablemente el virus de Epstein-Barr, casi siempre presente en la variedad africana del linfoma de Burkitt, pero sólo en el 20% de la variedad no endémica. Este virus está también implicado en los linfomas asociados a las

inmunodeficiencias hereditarias y a los que se manifiestan en pacientes que han recibido algún tipo de trasplante. Otro virus asociado al LNH es el retrovirus linfocitotrópico del linfocito T humano (HTLV-I), cuyo anticuerpo está presente en casi todos aquellos enfermos de linfoma/leucemia de células T del adulto (ATL).

Las alteraciones citogenéticas han proporcionado un notable avance en el conocimiento de los LNH, principalmente la translocación no balanceada entre los cromosomas 8 y 14, t(8;14), presente en el 80% de los pacientes con linfoma de Burkitt; el otro 20% muestra la translocación entre el cromosoma 8 y el 2 o el 22. La desregulación del oncogén *c-myc* en esta translocación causa el linfoma de Burkitt; la t(1;8) el linfoma folicular, y la t(11;14) el linfoma de las células del manto.

● Historia del mieloma múltiple

Inicio del viaje

La enfermedad que hoy conocemos como mieloma múltiple (MM) ha existido por siglos, siendo incluso documentada en 1974 por Morse en momias de tribus indígenas americanas desde el siglo II, cuando describió la presencia de lesiones osteolíticas, sin signos de osteoesclerosis o neoformación ósea, en esqueletos bien conservados.

Como en casi todas las enfermedades, el progreso en el reconocimiento y diagnóstico del MM fue resultado de la diligente actividad clínica y de laboratorio de eminentes médicos cuidando esforzadamente de sus pacientes, definiendo a través de los años las principales características que hoy permiten reconocer una determinada enfermedad.

Tal vez el primer caso completamente corroborado de MM es el informado de manera extraordinaria el año de 1844 en Londres por el Dr. Samuel Solly, un año antes de la descripción de las leucemias por Bennett y Virchow. El doctor Solly describió la complicada evolución de Sarah Newbury, entonces de 39 años, que presentó inicialmente dolor en la espalda, seguido de dolor incapacitante en las piernas y luego en casi todo el esqueleto, el cual experimentó deformidades considerables secundarias a las múltiples fracturas patológicas que se desarrollaron, dibujadas de manera magistral por el doctor Solly. En la necropsia de la señora Newbury se encontró una materia rojiza y gelatinosa en la cavidad medular, cuyo examen microscópico reveló la presencia de grandes células ovaladas, con uno o dos núcleos, en ocasiones con nucléolos, y otros datos cuya descripción corresponde a una célula plasmática.

El siguiente caso identificable y descrito a tal detalle fue informado por el Dr. William Macintyre, en octubre de 1845. El paciente era un comerciante de Londres, Alexander McBean, quien a los 44 años tuvo fatiga fácil y poliuria, a lo que siguió la aparición de dolor intenso en el tórax, el cual se generalizó a los huesos mayores del esqueleto. Cuando lo revisó de nuevo el doctor Macintyre, su orina tenía una alta densidad y mostraba una gran abundancia de "materia animal" en el análisis químico. Esta "materia animal" precipitaba con ácido nítrico, desaparecía con el calentamiento, para precipitar una vez fría. Por este motivo se envió una muestra de orina reciente al Dr. Henry Bence Jones, eminente patólogo, al

Hospital St. George de Londres. Mientras tanto, la evolución del señor McBean empeoró con dolores intensos en la columna lumbar y emaciación. Su debilidad se hizo extrema, con un deterioro corporal notable, para morir en 1846 debido a lo que se describió como “atrofia por albuminuria”. De hecho, Bence Jones calculó que el paciente excretaba 60 g/día de una proteína que él catalogó como una variedad de albúmina, y que en realidad eran cadenas ligeras de inmunoglobulina, las que después llevarían su nombre.

Ahora se sabe que la proteinuria de Bence Jones puede anteceder al MM por muchos años y que una excreción mayor de 10 g/L indica un mal pronóstico.

Entre los hallazgos de la necropsia del señor McBean, se hizo notar que las costillas y el esternón prácticamente se despedazaban al contacto, estando rellenos de una sustancia gelatinosa, roja-grisácea. Sin embargo, los huesos largos resistían los intentos de fracturarlos. Al examen microscópico se encontró el mismo tipo de célula que el informado en la señora Newbury dos años antes.

Definición histórica de términos y conceptos en el mieloma múltiple

En 1872, el Dr. von Rustizky acuñó el término “mieloma múltiple” para definir la enfermedad que presentaba su paciente, un varón de 47 años con una masa del tamaño de un puño en la región temporal derecha, con un año de evolución. La muerte sobrevino poco después que presentó paraplejía. En la necropsia se encontraron ocho tumores diferentes suaves y rojizos, mismos que el Dr. von Rustizky denominó “mielomas múltiples”. La masa temporal se extendía dentro de la órbita, lo que explicaba la presencia de oftalmoplejía. Había además múltiples fracturas en todo el esqueleto.

El Dr. Otto Kahler dio a conocer en 1889 la larga evolución en el caso de su colega, el doctor Loos, quien inició en 1879 con dolor muy intenso en la parte derecha del tórax, al que se agregó albuminuria dos años después. En 1885, cuando el Dr. Kahler lo vio por primera vez, el doctor Loos tenía anemia grave, cifosis y dolor a la presión de casi todos sus huesos. Sorprendentemente, su estatura decreció de manera constante durante los ocho años de su evolución, hasta alcanzar la talla de un enano. Loos murió en 1887, y en su necropsia se hallaron los mismos datos inicialmente descritos por Solly en 1844. El examen microscópico comprobó la presencia de células congruentes con el diagnóstico de MM.

En Estados Unidos, el primer caso fue descrito por Herrick y Hektoen en 1894, en una mujer de 40 años con lumbalgia intensa de año y medio de evolución. Después desarrolló albuminuria, debilidad y fracturas patológicas. En vida se le hizo el diagnóstico de MM por el notable doctor Fenger. En el examen microscópico se encontraron grandes células linfoides con núcleos grandes.

En 1903, el Dr. F. P. Weber describió el caso de un varón de 50 años con mieloma y proteinuria de Bence Jones de 15 g/día. En el examen microscópico se encontraron células poliédricas con núcleos excéntricos, concluyendo que la médula ósea

era el sitio de producción de las proteínas de Bence Jones, cuya presencia, según el doctor Weber, auguraba una muerte cercana, reconociendo que la presencia de estas proteínas casi siempre delata la existencia del MM.

La primera gran serie de casos de mieloma fue la publicada por Geschickter y Copleand en 1928, incluyendo su propia docena de casos y otros 412 publicados desde 1848. Basados en este análisis, estimaron que el MM explicaba el 0.3% de las enfermedades malignas, con una mayor incidencia a los 55 años, con un predominio de 2 a 1 del varón sobre la mujer. Señalaron, además, la participación del esqueleto central, las fracturas patológicas, principalmente de las costillas, la presencia de la proteinuria de Bence Jones en 66% de los casos, el dolor lumbar con paraplejía, la anemia en el 75% de los casos y la insuficiencia renal crónica.

El término “célula plasmática” lo usó inicialmente Waldeyer en 1875, tal vez refiriéndose a los mastocitos. Las células plasmáticas fueron más precisamente descritas por Ramón y Cajal, el gran patólogo español, en 1890, creyendo que éstas constituían parte normal del tejido conjuntivo. Otros médicos usaron el término de manera confusa, hasta que en 1900 Wright publicó el caso de un varón de 54 años con MM. La necropsia reveló células ovales grandes con núcleo excéntrico, algunas binucleadas, a las que identificó como “células plasmáticas”. Wright también describió la presencia de estas células en la MO, y afirmó que el MM era una enfermedad de la MO originada única y exclusivamente en la célula plasmática, y no en las demás células encontradas en la MO.

El diagnóstico de MM se facilitó en 1929 con el informe de Arinkin, en el que describió la técnica del aspirado de MO del esternón. Después, Rosenthal y Vogel subrayaron la importancia para el diagnóstico de la hiperproteinemia, la proteinuria de Bence Jones y los datos radiográficos, concluyendo además que todo diagnóstico de MM debía ser comprobado por un aspirado de la MO.

El término “proteinuria de Bence Jones” fue introducido en 1880 por Fleisher, pero pasarían más de 115 años después de la descripción original en 1845 para que en 1962 Edelman y Gally mostraran que las cadenas ligeras obtenidas del componente monoclonal de un paciente y la proteína de Bence Jones excretada en la orina tenían idéntica composición y secuencia de aminoácidos, es decir, eran la misma proteína. Poco después, entre 1965 y 1966, se comprobó que las cadenas ligeras tienen una región variable (V) y otra constante (C), cuya variabilidad explica la heterogeneidad encontrada en las gammaglobulinas normales, así como la enorme diversidad y variabilidad en la especificidad de los anticuerpos y, por extensión, de la respuesta inmune.

La hiperproteinemia en el MM la describió por primera ocasión en 1928 Perlzweig, al informar de un paciente con MM que tenía 11 g/dl de globulina en el suero, acompañándose de proteinuria de Bence Jones. La crioglobulinemia fue reconocida en 1933 por Wintrobe, aunque el término sería popularizado hasta 1947 por los doctores Lerner y Watson, utilizándolo en un paciente con el diagnóstico previo de “púrpura alérgica e hipersensibilidad al frío”.

Contribuciones al diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple

Un gran avance en el estudio de las proteínas séricas lo representó la invención en 1930 del aparato de electroforesis por Tiselius en Suecia. En 1937, Tiselius publicó su método y describió su hallazgo de la separación de las globulinas del suero en tres componentes, a los que llamó α , β y γ . Poco después, en 1939, sería el mismo Tiselius quien con su brillante esfuerzo logró determinar que la actividad de anticuerpo se encontraba en la fracción γ del plasma.

Al utilizar el aparato de Tiselius en 1939, Longsworth estudió el plasma de pacientes con MM y encontró un tipo característico, que en la actualidad denominamos “pico monoclonal” o componente M. El enorme y exitoso trabajo de Cohn *et al.* en Harvard para fraccionar el plasma en sus componentes requirió del uso intensivo del aparato de electroforesis de Tiselius, lo que hizo de éste un instrumento muy popular en investigación. En 1953, Grabar y Williams describieron la inmunoelectroforesis, facilitando el diagnóstico de MM.

Resulta interesante el conocer que las clases específicas de gammaglobulinas G, A y D se descubrieron primero en los pacientes con MM y luego fueron reconocidas por Kunkel como componentes normales del suero humano, en 1968. Lo mismo sucedió con los dos tipos de cadenas ligeras, κ y λ , las cuales en el MM alcanzan una proporción de 2 a 1 la misma que se encontraría después en el suero de individuos sanos.

En 1959, Heremans teorizó que existía en el suero un conjunto de proteínas que compartían la actividad de anticuerpo, mismas que ahora identificamos como inmunoglobulinas G, A, M, D, E. En una brillante disertación en 1961, el Dr. Waldenström introdujo el término “gammapatía monoclonal” para describir el hallazgo de una estrecha banda de hipergammaglobulinemia que refleja la existencia de una proteína monoclonal en pacientes con MM. Casi la totalidad de sus casos correspondía al MM, pero algunos estaban aparentemente sanos, mismos que clasificó como hipergammaglobulinemia esencial, o “gammapatía monoclonal benigna”, que ahora conocemos como “gammapatía monoclonal de significado indeterminado”. En algunos de estos individuos, una neoplasia maligna de la célula plasmática se desarrollará al paso de los años.

En la misma exposición Waldenström definió que la presencia de una banda ancha de hipergammaglobulinemia correspondía a un aumento policlonal de las proteínas. La trascendencia clínica de esta distinción consiste en que los pacientes con el incremento monoclonal ya están sufriendo de una neoplasia originada en la célula plasmática, en tanto que en los que tienen el aumento del tipo policlonal subyace un proceso inflamatorio o reactivo.

En 1947, Allwall informó del tratamiento exitoso de un paciente con MM con uretano, con notoria mejoría en sus datos clínicos y de laboratorio. A lo largo de los siguientes dos decenios, el uretano fue la piedra angular de la terapia del MM. En 1966 se condujo un estudio aleatorio, probándose que no había diferencia entre el grupo que recibió el placebo y el que recibió el uretano. En el seguimiento se corroboró una muerte más temprana en los pacientes tratados con uretano, debido a la toxicidad renal del mismo. Luego se estandarizó el uso de la terapia combinada consistente en el alquilante melfalán y la prednisona, que logra la reducción de la masa tumoral o el control de los síntomas en la mitad de los casos. Muchos otros agentes quimioterapéuticos se han usado en el MM, incluyendo recientemente la talidomida.

BIBLIOGRAFÍA

- Aisenberg AC.** Historical review of lymphomas. *Br J Haematol*, 2000; 109:466-476.
- Bonadonna G.** Historical review of Hodgkin lymphoma. *Bt J Haematol*, 2000;110:504-511.
- Gunz FW.** The dread leukemias and the lymphomas: their nature and their prospects. En: Wintrobe MM (ed.). *Blood. Pure and eloquent*. 1a. ed. New York: McGraw-Hill, 1980;511-546.
- Kass A, Kass E.** Perfecting the world. *The Life and Times of Thomas Hodgkin (1798-1866)*. New York: Harcourt Brace Javanovich, 1988.
- Kyle RA, Rajkumar SV.** Multiple myeloma. *Blood*, 2008;111:2962-2972.
- Kyle RA.** Henry Bence Jones-physician, chemist, scientist and biographer: a man for all seasons. *Br J Haematol*, 2001;115:13-18.
- Kyle RA.** Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol*, 2000;111:1035-1044.
- Siddiqui I.** Multiple myeloma: a historical overview. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2003;15:64-66.

Linfoma de Hodgkin

24

Dr. David Gómez Almaguer • Dr. Homero Gutiérrez Aguirre

● Definición

Esta enfermedad, descrita por Thomas Hodgkin en 1832, se clasifica dentro de los linfomas. Si bien el origen de la célula neoplásica que la caracteriza (célula de Reed-Sternberg) no está totalmente definido, ya que la misma muestra una expresión inconstante de antígenos específicos para un linaje celular determinado, posee características linfoides; de hecho, la enfermedad clásica es un trastorno monoclonal del linfocito B del centro germinativo. La célula la describió primero Carl Sternberg en 1898 y después, en 1902, Dorothy Reed. Este linfoma es una enfermedad maligna, linfoproliferativa, que representa 1% de las neoplasias malignas que se diagnostican en un año en Estados Unidos, en donde se diagnostican casi 7900 casos nuevos anuales. Durante algún tiempo se consideró que podía tratarse de un proceso infeccioso, incluso autoinmune; sin embargo, las características biológicas de la célula de Reed-Sternberg indican que en realidad es una célula neoplásica. Sin duda, se trata de un proceso maligno que se origina en los linfocitos B de los ganglios linfáticos.

● Datos epidemiológicos y causas

La enfermedad de Hodgkin tiene una incidencia bimodal; se presenta con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 34 años) y después de los 60 años; puede ocurrir a cualquier edad, pero por regla general no antes de los tres años. Es una enfermedad relativamente frecuente entre los 15 y 39 años, sólo superada por las leucemias agudas y los tumores del sistema nervioso central. En los países en vías de desarrollo, la enfermedad es menos común; en ellos afecta con mayor frecuencia a los niños varones y suelen observarse formas histológicas más activas, como las variantes de celularidad mixta y reducción linfocítica. En los países más desarrollados, el padecimiento se relaciona con un mejor estado socioeconómico, menor número de hermanos, maternidad tardía, ausencia de condiciones de hacinamiento, una gran inteligencia y mayor número de años de educación materna.

Se desconoce la causa exacta de esta enfermedad. Sin embargo, se ha sugerido un origen infeccioso viral en personas predispuestas por factores genéticos. Asimismo, su desarrollo

se ha relacionado con infecciones por virus, como de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple tipo 2 y retrovirus. El antecedente de haber padecido mononucleosis infecciosa, poseer altos títulos de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr, o ambas cosas, confiere un aumento de tres veces en el riesgo de presentar la enfermedad de Hodgkin. La deficiencia en la inmunidad natural y la desnutrición son factores que se consideran predisponentes. En conclusión, es posible que el origen de la enfermedad se explique por predisposición genética y uno o varios factores de los mencionados.

● Anatomía patológica y clasificación

El diagnóstico requiere una biopsia, de preferencia excisional de ganglio, en la cual se identifica la célula de Reed-Sternberg rodeada de un componente celular polimorfo y alteraciones de la estructura ganglionar.

La clasificación de Rye (1966), basada en la de Lukes y Butler, divide la enfermedad en cuatro variedades histológicas:

- Predominio linfocítico, 10 a 15%.
- Celularidad mixta, 30 a 50%.
- Esclerosis nodular, 20 a 40%.
- Depleción linfocitaria, 5 a 15%.

Esta frecuencia varía en los diferentes grupos de población por edades y localización geográfica. La clasificación histológica permite efectuar un pronóstico según la presencia de mayor número de células de Reed-Sternberg o de linfocitos; tienen mejor pronóstico los pacientes con predominio linfocítico y menor cantidad de células de Reed-Sternberg. Éstas son células grandes, binucleadas o multinucleadas, con nucléolos eosinófilos separados por un espacio claro de membrana nuclear engrosada, con citoplasma abundante, por lo general rodeadas de un infiltrado inflamatorio consistente en linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, granulocitos y eosinófilos. Dado que las células de Reed-Sternberg también están presentes en otros cuadros, como la mononucleosis infecciosa, y en otras condiciones reactivas y neoplásicas, no se les considera patognomónicas del padecimiento; por tanto, su presencia aislada no establece con certeza el diagnóstico.

Para establecerlo, deben observarse tanto estas células como el infiltrado celular característico descrito. La presencia de células positivas en la tinción inmunocitoquímica con los anticuerpos anti-CD15 y anti-CD30 ayuda a confirmar el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin en la biopsia de ganglio. El origen de la célula de Reed-Sternberg es controvertido, aunque la evidencia reciente apunta a que en los casos clásicos de la enfermedad dicha célula proviene de la estirpe de los linfocitos B. Por último, cabe señalar que se observan células parecidas a las de Reed-Sternberg en diferentes situaciones patológicas, infecciones o estados inflamatorios, incluidos diversos carcinomas y sarcomas. Siempre que haya duda clínica se debe analizar el caso con el patólogo y, en ocasiones, con varios de ellos, antes de seguir adelante con el estudio y tratamiento; la coincidencia entre patólogos respecto del diagnóstico suele ser superior a 90%.

La función del sistema inmune en los pacientes con enfermedad de Hodgkin es inadecuada. Las alteraciones son diversas e incluyen trastornos en la respuesta de linfocitos T, deficiencia de la función de los monocitos y macrófagos y fenómenos autoinmunes con disfunción de linfocitos B. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, las alteraciones inmunes tienen poca trascendencia y tienden a desaparecer con el tratamiento, o bien a empeorar con el progreso del tumor. En ocasiones, se observa anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmune; la incidencia de herpes zoster aumenta; en ocasiones, se observa sepsis grave, en especial cuando haya esplenectomía previa; el cáncer secundario no es excepcional, pero se atribuye al tratamiento con radioquimioterapia, esplenectomía, o ambas, más que a la enfermedad de Hodgkin. La leucemia aguda es una malignidad secundaria que puede aparecer años después del diagnóstico y que se relaciona con la administración de alquilantes y radioterapia.

● Cuadro clínico y diagnóstico

Los linfomas suelen ser enfermedades asintomáticas. El crecimiento de ganglios linfáticos es la manifestación clínica más común: es lento, puede tardar meses en ser evidente y aparece con mayor frecuencia en el hueco supraclavicular izquierdo. Menos de 5% de los casos se presenta con invasión extraganglionar. El paciente típico presenta adenomegalia en región cervical o supraclavicular (75%); la adenomegalia es indolora y “elástica” o “ahulada” y de crecimiento lento. También hay adenomegalia en axilas y en la región inguinal (15 y 10% de los casos, respectivamente). Cuando además de adenomegalia el paciente presenta síntomas, se supone que es portador de un estado avanzado o una variedad más activa de la enfermedad. Esos síntomas pueden ser: fiebre (27%), diaforesis (25%), pérdida de 10% del peso corporal en menos de seis meses o prurito (15%). Dichos síntomas se observan en la menor parte de los casos. Uno de cada cinco o seis pacientes presenta un dolor peculiar en los ganglios afectados tras la ingestión de alcohol, sin saberse la causa, pero sí que se relaciona con eosinofilia en la sangre periférica. La fiebre puede ser intermitente (tipo Pel-Ebstein) o cotidiana y de predominio

vespertino. Cede con facilidad con los bloqueadores o antagonistas de prostaglandinas, como indometacina o naproxeno. Cuando la enfermedad progresa, el paciente puede presentar disfagia, disnea, tos o dolor precordial, dependiendo de la localización del tumor.

El diagnóstico definitivo se establece mediante una biopsia del tejido afectado. Los estudios de laboratorio son inespecíficos; se puede observar citopenia en la biometría hemática; la monocitosis, eosinofilia y linfopenia son otras alteraciones frecuentes. El cobre sérico puede encontrarse alto, al igual que la fosfatasa alcalina; la enzima se incrementa, sobre todo en casos de invasión hepática u ósea. Los estudios más valiosos son los que permiten evaluar la extensión real de la enfermedad (“clasificación por etapas”), ya que de ella depende el tratamiento definitivo. Los estudios de gabinete son muy importantes para conocer la extensión de la enfermedad. Se utilizan radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de tórax (TAC) y TAC de abdomen.

El gammagrama con galio también es útil. El mejor estudio es la tomografía por emisión de positrones (PET), que no sólo estudia la imagen sino que es capaz de detectar ganglios tumorales de manera más específica, y además no “marca” los ganglios normales, con lo que se evitan resultados positivos falsos. Un estudio que suele practicarse es la biopsia de médula ósea, que debe evitarse en etapas clínicas tempranas porque en la etapa clínica I o II es común o extraordinario que se encuentre infiltrada. Una médula ósea invadida indica una etapa avanzada de la enfermedad (etapa IV) e implica mal pronóstico. La delimitación de la extensión del padecimiento mediante los estudios señalados permite establecer un pronóstico confiable y, lo que aún es más importante, decidir si el tratamiento debe ser regional o localizado (radioterapia), o general (quimioterapia). La radioterapia puede curar la enfermedad cuando ésta se localiza en ganglios de una o dos regiones de un mismo lado del diafragma (etapa I o II).

Los estudios de extensión de laboratorio y gabinete no son perfectos y no detectan enfermedad microscópica. Hoy en día la TAC es el procedimiento estándar para valorar la presencia o ausencia de enfermedad en abdomen, y es el único estudio que valora la presencia de adenopatía retroperitoneal. La extensión de la enfermedad en el abdomen se solía investigar mediante una laparotomía exploradora, para obtener biopsias de ganglios e hígado y realizar la esplenectomía; fue abandonada porque conlleva morbilidad importante y aumenta el riesgo de infección por bacterias encapsuladas, sobre todo neumococo y meningococo, y quizá también el de leucemia secundaria.

La etapa clínica se clasifica según las reglas internacionales. El acuerdo más reciente entre expertos se llevó a cabo en Costwolds, Inglaterra, y modifica de manera considerable la clasificación previa de Ann Arbor (cuadro 24-1).

Las enfermedades que cursan con adenomegalia deben diferenciarse de la enfermedad de Hodgkin. Las infecciones virales, como la mononucleosis infecciosa, tuberculosis ganglionar, leucemia, carcinomas y enfermedades autoinmunes o los linfomas unicelulares, pueden simularla. Algunos medica-

● Cuadro 24-1

Etapa clínica de la enfermedad de Hodgkin (Costwolds, Inglaterra)

Etapa I: afección de una zona ganglionar u órgano linfoide (bazo, timo, etc.)
Etapa II: afección de dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma. Se usa un sufijo para indicar el número de sitios afectados, por ejemplo, 113
Etapa III: afección de grupos ganglionares u órganos linfoides en ambos lados del diafragma:
1: con o sin adenomegalia en el hilio esplénico, ganglios celiacos o portales.
2: con adenomegalia paraaórtica, iliaca o mesentérica.
Etapa IV: afección extraganglionar diferente de la denominada "E":
A: sin síntomas.
B: fiebre, diaforesis o pérdida de peso.
X: adenomegalia mayor a 10 cm o más de 33% de ensanchamiento mediastínico [más de 1/3]
E: afección de un área extraganglionar contigua o proximal a un grupo ganglionar conocido ya afectado

mentos, como la hidantoína, pueden producir adenomegalia. El cuadro clínico y la vigilancia del paciente indican si es necesario o no una biopsia que defina el diagnóstico.

● Tratamiento

El linfoma de Hodgkin es una de las primeras neoplasias malignas en las que se ha demostrado que el tratamiento médico puede ser altamente curativo. La supervivencia a 10 años es igual o superior al 80%, si se utiliza el tratamiento adecuado. Hay dos modalidades de tratamiento que pueden curar la enfermedad: radioterapia y quimioterapia combinada. La radioterapia regional o localizada puede curar etapa I o II, en tanto que la quimioterapia combinada puede curar etapas I a IV, con o sin radioterapia. En algunos casos conviene combinar radioterapia y quimioterapia en pacientes con afección del mediastino, o bien cuando se desea reducir la dosis de radioterapia o quimioterapia. La quimioterapia combinada puede curar a los pacientes que recaen después de la radioterapia. Hay varias combinaciones de quimioterapia que producen resultados similares. La combinación más antigua es la denominada MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona y procarbacin), utilizada desde el decenio de 1960; logra curar hasta el 50% de los pacientes con enfermedad avanzada. La toxicidad a corto y largo plazos incluye náuseas, toxicidad hematológica reversible, neuropatía, azospermia permanente (80%), insuficiencia ovárica (50%), mielodisplasia y leucemia aguda (6%). El esquema ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacin), introducido en 1975, tiene una supervivencia hasta del 70% de los pacientes, aunque tiene toxicidad pulmonar y cardíaca. El Stanford V introducido en 1995 (adriamicina [doxorubicina], vinblastina, metocloroetamina, vincristina, bleomicina,

etopósido y prednisona) logra una supervivencia similar al ABVD. Otra combinación utilizada es MOPP-ABVD. Seis meses de tratamiento (seis ciclos) con cualquiera de esos esquemas de quimioterapia combinada suele ser el mínimo necesario para aspirar a la curación. El mejor tratamiento y el más utilizado hoy en día es el ABVD (cuadro 24-2), debido a que ofrece una alta tasa de curación, con escasa toxicidad a corto y largo plazos.

Hay situaciones especiales que merecen consideración, como cuando la enfermedad se presenta en niños o ancianos mayores de 70 años, o bien en adultos que desean conservar su capacidad reproductiva. Cada caso puede ser tratado de manera especial, para evitar daño secundario por el tratamiento, sin perder efectividad. Por ejemplo, los niños rara vez deben recibir radiación; la combinación de quimioterapia que afecta en menor grado a las gónadas es el ABVD. Es importante considerar que la mortalidad en la enfermedad de Hodgkin se debe tanto a la progresión de la misma como a las consecuencias tardías del tratamiento (sobre todo neoplasias secundarias).

El trasplante de células hematopoyéticas es otra opción válida en estos pacientes; se puede practicar trasplante autólogo, en el cual se toman células hematopoyéticas de la médula ósea o de la sangre periférica del propio enfermo, se refrigeran o congelan y se administran dosis muy altas o masivas de quimioterapia, con radioterapia o sin ella, con lo cual se destruye el tumor, para después "rescatar" al paciente con la infusión de sus propias células hematopoyéticas y de esta manera evitar la muerte por aplasia medular. Este tipo de trasplante está indicado cuando fracasa la quimioterapia ordinaria o hay una recaída temprana. Sin embargo, es necesario señalar que en el trasplante autólogo se pueden reinfundir algunas células malignas, aumentando el riesgo de recaída.

En ocasiones, es necesario recurrir a un trasplante alogénico, en el cual las células hematopoyéticas provienen de un donador compatible en el sistema HLA. En este tipo de trasplantes se busca que las células del donador sano ejerzan además un efecto antitumoral (enfermedad de injerto contra tumor), lo cual se agrega al efecto obtenido por la quimioterapia previa al trasplante, con la ventaja adicional de que estas células están libres de células tumorales ocultas.

En pacientes con enfermedad resistente a quimioterapia o en recaída se puede utilizar gemcitabina, un nuevo antimetabolito de la pirimidina, combinado con cisplatino y dexametasona (GPD) o con ifosfamida y vinorelbina (IGEV),

● Cuadro 24-2

Esquema ABVD*

Doxorrubicina: 25 mg/m ² IV días 1 y 5
Bleomicina: 10 mg/m ² IV días 1 y 15
Vinblastina: 6 mg/m ² IV días 1 y 15
Dacarbacin: 375 mg/m ² IV días 1 y 15

*El esquema se repite cada 28 días.

logrando remisión hasta en 70% de los pacientes; estos esquemas aún no se utilizan de primera línea.

Actualmente se encuentra en fase de investigación el desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-CD30, antígeno presente en las células de Reed-Sternberg, con actividad antitumoral, que podrán ser utilizados combinados con los esquemas de quimioterapia ordinarios en un futuro próximo.

● Situaciones especiales en la enfermedad de Hodgkin

Se encuentra mayor incidencia de esta enfermedad en pacientes infectados por VIH, con una supervivencia por lo general menor de dos años.

La enfermedad de Hodgkin puede presentarse en el embarazo, sin que éste afecte el curso de aquélla. Cuando ocurre en niños es preferible utilizar el esquema ABVD; el riesgo de una segunda neoplasia maligna es el mismo que en adultos. El riesgo de desarrollar un tumor sólido es de hasta 15% 20 años después del tratamiento, por lo que estos pacientes deben ser vigilados al menos durante ese lapso.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez AD, Ruiz AGJ, et al.** Role of bone marrow examination in staging Hodgkin's disease. Experience in Mexico. *Clin Lab Haematol*, 2002;24:221-223.
- Horning SJ.** Hodgkin lymphoma. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1461-1482.
- Horwitz SM, Horning SJ.** Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Curr Op Hematol*, 2000;7:235-240.
- Link MP, Donaldson SS.** The lymphomas and lymphadenopathy. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1333-1374.
- Portlock CS, Yahalom J.** Enfermedad de Hodgkin. En: Bennett JC, Plum F (eds.). *Cecil. Tratado de medicina interna*. 20a. ed. México: McGraw-Hill, 1997;1087-1095.
- Stein RS, Morgan DS.** Hodgkin disease. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2521-2554.
- Thomas RK, Re D, Diehl V.** Part 1: Hodgkin's lymphoma molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol*, 2004;5:11-8.

Linfomas no Hodgkin

25

Dr. David Gómez Almaguer • Dr. Homero Gutiérrez Aguirre • Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Definición y datos epidemiológicos

Esta enfermedad neoplásica, también conocida como “linfoma unicelular” o “linfoma maligno”, tiene su origen en linfocitos anormales localizados en los ganglios linfáticos o el tejido linfoide extraganglionar.

La incidencia mundial de linfoma se ha incrementado hasta semejar una epidemia. En Estados Unidos, cada año se diagnostican 54 000 casos nuevos, lo que representa 4% de todos los tumores malignos; los linfomas son el quinto cáncer más común y la tendencia sigue en aumento. En 2004, casi 20 000 personas murieron de esta enfermedad en dicho país. Uno de los factores predisponentes para este padecimiento es la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los linfomas no Hodgkin tienen en los varones una incidencia 50% mayor que en las mujeres. Suelen afectar a cualquier grupo de edad, sobre todo a partir de los tres años; sin embargo, a mayor edad, mayor incidencia. La edad promedio de presentación es de 45 a 55 años, con una mediana de 60 a 65 años. En la infancia constituyen 10% de todos los cánceres, sólo por debajo de la leucemia aguda y los tumores cerebrales.

No se conoce con precisión el origen exacto de este padecimiento, pero se consideran como factores predisponentes las infecciones por virus y bacterias (virus de Epstein-Barr, *Helicobacter pylori*, etc.), inmunosupresión natural o adquirida, antecedente familiar de linfoma, enfermedades malignas previas, enfermedades autoinmunes, exposición a algunos agentes químicos y a radiaciones, algunos factores nutricionales, así como haber recibido transfusiones sanguíneas.

● Clasificación

La clasificación debe ser reproducible y clínicamente relevante, de manera que los resultados del tratamiento puedan ser comparados. La complejidad de esta tarea en los linfomas se aprecia por el hecho de que desde 1925 sólo se han realizado dos clasificaciones de la enfermedad de Hodgkin, comparadas con las más de 25 propuestas para el linfoma no Hodgkin. Hace algunos decenios, la clasificación de los linfomas no Hodgkin se basaba en el aspecto patológico del ganglio (Rappaport,

1966): de células grandes, de células pequeñas y aquellos con un tipo de crecimiento nodular (folicular) o difuso. Más tarde se efectuaron observaciones sobre el origen inmune de los linfocitos malignizados y se adoptaron otras clasificaciones (Kiel, Lukes-Collins). Un progreso importante, desde el punto de vista clínico, fue la Clasificación Internacional para Uso Clínico (*Working Formulation*, 1982), que dividió a los linfomas según su morfología y comportamiento clínico, es decir, según su malignidad, en tres grados (cuadro 25-1). Esta clasificación permitió un tratamiento más racional y adecuado para cada caso, ya que se trata de un grupo heterogéneo de neoplasias.

Las características clínicas que afectan el comportamiento de los linfomas se pueden resumir de la siguiente manera:

Grado bajo de malignidad
Curso clínico indolente
Supervivencia prolongada
No curable con quimioterapia

Grado alto de malignidad
Curso clínico activo
Supervivencia corta
Curable con quimioterapia

● Cuadro 25-1

Clasificación de los linfomas malignos

Grado bajo de malignidad:

Linfocitos pequeños bien diferenciados
Folicular de linfocitos pequeños y núcleo hendido
Folicular de linfocitos pequeños y grandes y núcleo hendido

Grado intermedio de malignidad:

Folicular de células grandes
Difuso de células pequeñas y núcleo hendido
Difuso de células pequeñas y grandes
Difuso de células grandes

Grado alto de malignidad:

Células grandes, inmunoblástico
Células pequeñas, núcleo no hendido tipo Burkitt, linfoblástico

En general, los linfomas foliculares tienen un curso más indolente que su contraparte de tipo difuso. Los linfomas con menor grado de diferenciación tienen un comportamiento clínico más activo. El comportamiento también varía según el origen inmune de la neoplasia; gran parte de los linfomas tiene su origen en el linfocito B (80%), en tanto que los linfomas tipo T comprenden 15 a 20% de los casos.

Clasificación REAL

En 1994, un grupo internacional propuso una nueva clasificación: REAL (*Revised European American Lymphoma classification*, en inglés), basada en la combinación de cinco criterios: morfología (histología), inmunofenotipo, genotipo, equivalente celular normal y características clínicas.

Los cinco elementos que toma en consideración esta clasificación son:

1. Morfología o histología: es la piedra angular del diagnóstico, por ser expresión colectiva del inmunofenotipo, el genotipo y la contraparte celular normal. Cabe apuntar que linfomas con idéntica morfología, pero localizados en sitios anatómicos distintos, pueden ser entidades clínicas diferentes. Muchas variedades suelen transformarse de bajo a alto grado de malignidad como parte de su evolución natural.
2. Inmunofenotipo: primero se usó en la clasificación de Kiel, la cual distinguió entre linfomas de célula B y linfomas de célula T. En la clasificación REAL se mantiene el inmunofenotipo como un paso fundamental en la separación de los linfomas en estos dos grupos, e incluye el fenotipo NK (*natural killer*, en inglés), correspondiente al linfocito asesino natural.
3. Genotipo: en algunos linfomas es la característica que los define, por ejemplo, la translocación (14;18) [t(14;18)] en el linfoma folicular o la [t(11;14)] en el linfoma de las células de la zona del manto. La genotipificación se efectúa sólo en algunos laboratorios. Sin embargo, el genotipo se encuentra expresado de manera fidedigna en las características morfológicas, inmunofenotípicas, o ambas, de la célula, lo que permite un diagnóstico reproducible y confiable.
4. Equivalente celular normal: es posible caracterizar la morfología y el fenotipo del linfoma si se establece de qué célula se originó la degeneración maligna; esto contribuye a entender su comportamiento clínico, el cual puede evolucionar siguiendo las vías fisiológicas de la célula normal, sobre todo en las anomalías malignas de célula B.
5. Agresividad clínica: a) sitio de origen: en América, 25% de los linfomas es extraganglionar, lo que contrasta con 45% en Japón y 60% en Corea; algunos linfomas son característicos del sitio en que se originan, como los de la piel, el tubo digestivo o el bazo; b) actividad: establece una relación entre el grado histológico y el comportamiento clínico con base en características celulares como la proliferación (mitosis observadas), el tamaño del núcleo y la densidad de la cromatina; c) pronóstico: no debe confundirse con la agresividad clínica; por ejemplo, un linfoma de

alto grado como el anaplásico de células grandes es clínicamente activo, pero responde muy bien al tratamiento, por lo que tiene buen pronóstico. Las características clínicas que inciden en la evolución están agrupadas en el Índice Pronóstico Internacional (IPI), un poderoso indicador de la evolución y respuesta final al tratamiento.

La clasificación REAL es compleja, pero es fácil de comprender si se toma en cuenta que primero divide los linfomas en B y T según su origen inmune. Luego, subdivide las neoplasias B en: 1) de células B precursoras, que incluyen leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma B linfoblástico, y 2) de células B periféricas, con 10 subtipos definidos, entre los que se cuentan leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia de células pilosas, mieloma múltiple y linfoma de Burkitt; además, incluye un subtipo provisional.

En lo que respecta a las neoplasias T y NK, se dividen en: 1) de células T precursoras, que incluyen LLA-T y linfoma T linfoblástico, y 2) de células T periféricas, con nueve subtipos, que abarcan LLC de célula T, micosis fungoides o síndrome de Sézary y leucemia/linfoma de célula T del adulto, además de un subtipo provisional.

La clasificación REAL permite definir de manera confiable 95% de los casos, con una reproducibilidad entre patólogos mayor a 85%, comparada con 60% cuando se usan otras clasificaciones. Las nuevas entidades que surgen de manera constante se pueden ubicar en los subtipos provisionales. Es importante hacer notar que la clasificación REAL incluye en un grupo aparte a la enfermedad de Hodgkin, a la que divide en los cuatro subtipos clásicos y agrega uno provisional.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso otra clasificación con características similares, en la que se incluyen todas las enfermedades linfoides malignas, así como LLA y mieloma múltiple (MM). Esta clasificación (del año 2000) se basa en la REAL y es similar a ella.

● Aspectos patológicos

A diferencia del linfoma de Hodgkin, en los linfomas malignos no hay pluricelularidad ni células de Reed-Sternberg. La estructura del ganglio enfermo está alterada y se observa sustitución del tejido normal por linfocitos neoplásicos. La infiltración puede presentarse de manera difusa o respetar la estructura folicular. Los linfocitos anormales pueden ser pequeños o grandes, con un núcleo hendido o sin hendidura; la infiltración puede ser de un solo tipo de célula o una combinación de células grandes y pequeñas.

La clasificación internacional del linfoma los divide en grados de malignidad (cuadro 25-1), lo cual tiene implicaciones importantes para el pronóstico. El tipo de célula, su grado de diferenciación y la estructura difusa o folicular del ganglio son los datos a considerar por el patólogo.

La calidad de la biopsia es muy importante y siempre se prefiere una biopsia ganglionar grande a una pequeña muestra obtenida por aguja.

Los tipos histológicos reconocidos se muestran en el cuadro 25-2.

● Cuadro 25-2

Frecuencia relativa de los distintos tipos histológicos de linfomas no Hodgkin

Difuso de células grandes B	30.6%
Folicular	22.1%
Zona marginal-MALT	7.6%
Células T periféricas	7.0%
Linfocítico de células pequeñas	6.7%
Células del manto	6.0%
Células grandes B primario del mediastino	2.4%
Anaplásico células grandes T/nulo	2.4%
Tipo Burkitt	2.1%
Zona marginal-ganglionar	1.8%
Linfoblástico T	1.7%
Linfoplasmocitoide	1.2%
Zona marginal-esplénica	< 1%
Micosis fungoide	< 1%
Burkitt	< 1%
Otros	6.1%

● Cuadro clínico y evolución

La mayoría de los pacientes (60 a 80%) acude a consulta por adenomegalia asintomática. La adenomegalia es muy similar a la del linfoma de Hodgkin: se localiza con más frecuencia en cuello (37%), axilas (21%) o región inguinal (18%). El o los ganglios no son dolorosos, son firmes y de consistencia ahulada. Los pacientes con enfermedad avanzada (25%) pueden presentarse con síntomas B: fiebre inexplicable > 38°C, sudación nocturna, y pérdida de peso corporal mayor a 10%. En esta etapa es común la hepatoesplenomegalia. Los linfomas activos invaden con mayor frecuencia sitios extraganglionares, como la piel o el sistema nervioso central (SNC). El linfoma primario del cerebro se puede observar en pacientes con sida, con datos neurológicos muy variados que incluyen hipertensión intracraneal, convulsiones y parálisis de nervios faciales, cambios cognitivos y de personalidad, o ambos, que pueden simular un trastorno psiquiátrico. El cuadro clínico varía según el tipo de linfoma, ya que a mayor grado de malignidad mayor velocidad en la instalación de los síntomas; es posible que los pacientes presenten molestias según el área del cuerpo afectada, debido a que la invasión de sitios extraganglionares es más frecuente que en la enfermedad de Hodgkin. El sitio inicial de presentación puede ser extraganglionar (en 25% de los casos en América), por lo que los síntomas y signos pueden variar; por ejemplo, un paciente con linfoma gástrico suele acudir a consulta por hemorragia de tubo digestivo y dolor epigástrico. Algunos tipos de linfoma tienen un comportamiento clínico predecible, como el linfoma de Burkitt, que es frecuente en niños y jóvenes y afecta el intestino, el maxilar inferior o el anillo de Waldeyer; el linfoma linfoblástico tipo T afecta sobre todo a los adolescentes y en un inicio al mediastino, para después invadir la médula ósea.

● Cuadro 25-3

Etapas del linfoma no Hodgkin (Ann Arbor)

I: un solo ganglio o grupo ganglionar, o un solo órgano o sitio extraganglionar (Ie)
II: dos o más grupos ganglionares del mismo lado del diafragma, o afección localizada de un órgano o sitio extraganglionar (IIe), además de uno o más grupos ganglionares del mismo lado del diafragma
III: grupos ganglionares en ambos lados del diafragma, con o sin afección localizada de un órgano o sitio extraganglionar (IIIe), bazo (IIIs) o ambos (IIIse)
IV: afección difusa o diseminada de uno o más sitios extraganglionares distantes, con o sin afección de ganglios linfáticos

Al igual que en la enfermedad de Hodgkin, conocer el avance de la enfermedad es importante. Sin embargo, al momento del diagnóstico de este tipo de linfomas, la mayoría de los individuos presenta enfermedad diseminada, con infiltración a otras áreas ganglionares y la médula ósea. El linfoma extraganglionar puede observarse al momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad; los sitios afectados con más frecuencia son el SNC, ojo, senos paranasales, piel, pulmones, tubo digestivo, testículo, hígado, bazo, hueso, médula ósea, aparato genitourinario, ovarios y glándula mamaria. Para conocer la etapa en que se encuentra el linfoma, se utiliza la clasificación de Ann Arbor, desarrollada en 1971 para la etapa clínica de la enfermedad de Hodgkin (cuadro 25-3). Con excepción de la biopsia de médula ósea, no se recomiendan estudios cruentos para conocer la extensión de los linfomas unicelulares. Existe una clasificación de datos generales, clínicos y de laboratorio que permite efectuar un pronóstico con razonable grado de certeza (cuadro 25-4).

El paciente con linfoma requiere estudios de laboratorio y gabinete para conocer mejor el grado de diseminación de la enfermedad. En un inicio, son suficientes biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y examen general de orina, además de radiografía de tórax. Para investigar el grado de diseminación son necesarias la biopsia de médula ósea y la tomografía axial computarizada (TAC)

● Cuadro 25-4

Índice de Pronóstico Internacional (IPI)

Factores negativos para la sobrevida		
Edad mayor de 60 años		
Etapas III/IV (avanzadas)		
Afección de dos o más zonas extraganglionares		
Mal estado general		
Deshidrogenasa láctica elevada		
Riesgo	Núm. de factores de riesgo	Sobrevida a cinco años
Bajo	0.1	72%
Bajo-medio	2	50%
Medio-alto	3	43%
Alto	4.5	26%

de tórax y abdomen. También se pueden efectuar estudios de rastreo con radioisótopos como el galio, e incluso tomografía por emisión de positrones (PET). Es necesario realizar estudios de inmunohistoquímica en el tejido de la biopsia, para buscar antígenos específicos; esto ayuda a establecer el diagnóstico y a valorar el uso terapéutico de anticuerpos monoclonales, como el rituximab (anti-CD20), dirigidos contra este antígeno, presente en gran parte de los linfomas B.

● Pronóstico, estudios de laboratorio y gabinete

En general, con fines pronósticos se puede dividir a los pacientes en tres grupos:

- I. Pacientes con enfermedad ganglionar localizada en un sitio o dos adyacentes, sin síntomas generales y con adenomegalias menores de 10 cm de diámetro.
- II. Pacientes con síntomas generales, diseminación de la enfermedad o grandes masas ganglionares, mayores de 1.0 cm de diámetro.
- III. Pacientes con etapa I o II y cualquier dato de mal pronóstico.

Índice Pronóstico Internacional de factores de riesgo

- Edad > 60 años.
- Deshidrogenasa láctica > 2 veces lo normal.
- Estado funcional \geq 2.
- Etapa III o IV.
- Participación extraganglionar > 1 sitio.

● Tratamiento

El tratamiento de los linfomas se basa en la quimioterapia. La radioterapia puede estar indicada en casos seleccionados, cuando la enfermedad está localizada y con poco volumen o masa. Casos particulares, como el linfoma primario de cerebro, estómago o piel, requieren un tratamiento especial. La mayor parte de los linfomas inicia en los ganglios y se puede tratar con un procedimiento similar al de la quimioterapia combinada general. Por lo regular, los linfomas de grado bajo de malignidad se tratan con quimioterapia basada en un solo medicamento, como clorambucilo o ciclofosfamida, en ciclos cortos, cada cuatro a seis semanas; por lo general, este tratamiento dura seis a 12 meses. Si se logra la remisión (mejoría de los parámetros de laboratorio y desaparición o reducción considerable de adenomegalias), el tratamiento puede suspenderse y dejar al paciente en observación, para reanudarlo en caso de reactivación de la enfermedad. En estos enfermos, puede ser útil la terapia con interferón o la radioterapia localizada en zonas ganglionares con gran masa tumoral. En fecha reciente se han obtenido resultados prometedores con nuevos medicamentos, como fludarabina o clorodesoxiadenosina, que son muy eficaces en casos de linfomas de grado bajo de malignidad; en especial, fludarabina, combinada con

ciclofosfamida o mitoxantrona, representa una nueva opción para casos de alto riesgo, capaz de lograr una tasa de remisión global de 80%.

En pacientes jóvenes, el trasplante de médula ósea puede ser una opción curativa, ya que en general la enfermedad de grado bajo de malignidad no es curable con otras medidas. En particular, ha mostrado gran utilidad el trasplante de intensidad reducida o no mieloablatoivo, el cual tiene menor toxicidad y es menos costoso, por lo que se puede efectuar en pacientes de mayor edad y en países con menor infraestructura médica. En los linfomas de grado alto, está indicada la quimioterapia combinada, que también parece ser la mejor opción para los linfomas de grado intermedio. Hay numerosas combinaciones de medicamentos; sin embargo, la conocida como CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) es la más fácil y económica, y da resultados similares a los de otras combinaciones más recientes. El CHOP (cuadro 25-5) se aplica cada 21 días por ocho a 10 ciclos, con lo que se logra la remisión en 50% de los pacientes y una supervivencia a cinco años, o curación en 40 a 45% de los casos.

El uso de anticuerpos monoclonales contra células de linfoma es el mayor avance logrado en la terapia de estas malignidades en mucho tiempo, y el porcentaje de remisión y curación aumenta si se combinan estos con la quimioterapia estándar; algunos estudios han logrado la remisión completa en 65 a 80% de los pacientes tratados con esquemas combinados de CHOP-rituximab o fludarabina-rituximab. Los anticuerpos monoclonales que actualmente se usan en el tratamiento de linfomas, sobre todo de bajo grado de malignidad, tienen afinidad por antígenos específicos que se encuentran en la superficie de los linfocitos neoplásicos; los más utilizados son el rituximab (anticuerpo anti-CD20+) y el alemtuzumab (anti-CD52+). Muchos otros anticuerpos monoclonales con acción contra linfocitos neoplásicos (anti-CD22, anti-CD80, etc.) están ahora en fase de investigación.

Otra opción terapéutica es la quimioterapia en dosis altas, seguida del "rescate" con las propias células hematopoyéticas del enfermo, previamente recolectadas por leucoféresis y criopreservadas (autotrasplante de células madre o progenitoras), o bien con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). El trasplante autólogo es una opción potencialmente curativa para individuos con linfoma de grado intermedio y por lo general se realiza después de la primera recaída, aunque algunos autores recomiendan utilizarlo como parte del tratamiento inicial en pacientes con alto riesgo de recaída. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (células

● Cuadro 25-5

Esquema CHOP

Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV día 1

Adriamicina (doxorubicina): 50 mg/m² IV día 1

Vincristina: 1.4 mg/m² IV día 1

Prednisona: 100 mg/m² IV días 1 a 5

de un donador HLA compatible) tiene los beneficios de enfermedad injerto contra linfoma, menor índice de recaída y menor riesgo de transformación a leucemia aguda o mielodisplasia, pero tiene la desventaja de la enfermedad de injerto contra hospedador y un mayor costo. En general, el trasplante de médula ósea, autólogo o alogénico, es una buena opción en pacientes jóvenes con mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Blay J, Gómez F et al.** The international prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Blood*, 1998;92:3562-3568.
- Fisher RI, Gaynor EL et al.** Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1993;328:1002-1010.
- Foon KA, Ghobrial I, Geskin LJ, Jacobs SA.** The non Hodgkin lymphomas. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1407-1459.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al.** Lymphoma classification-from controversy to consensus: the REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Annals of Oncology*, 2000;11(Suppl. 1);53:510.
- Isaacson PG.** The current status of lymphoma classification. *Review. Br J Haematol*, 2000;109:258-266.
- Krauss WA, Ruiz AGJ et al.** Estudio sobre linfomas. I. Frecuencia relativa de los linfomas en México. *Rev Invest Clín*, 1980;32:179.
- Link MP, Donaldson SS.** The lymphomas and lymphadenopathy. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1333-1374.
- McCurley TM, Macon WR.** Diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphomas. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2301-2323.
- Portlock CS.** Linfomas no Hodgkin (linfocíticos). En: Bennett JC, Plum F (ed.). *Cecil. Tratado de medicina interna*. 20a. ed. México: McGraw-Hill, 1997;1082-1086.

Mieloma múltiple

26

Dr. Jorge Vela Ojeda • Dra. Miriam A. García Ruiz Esparza

● Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de las células plasmáticas, que reemplaza a las células normales de la médula ósea, con lo que causan destrucción ósea y formación de una proteína anormal llamada componente o proteína M. Por lo general evoluciona desde un estado premaligno denominado gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en inglés *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). El MGUS está presente en el 3% de la población general mayor de 50 años, y evoluciona a MM o una neoplasia maligna relacionada con una tasa de 1% por año. Es posible deducir el cuadro clínico del MM a partir de su fisiopatología.

La proteína M es secretada por las células plasmáticas y posee algunas propiedades fisicoquímicas; por ejemplo, precipita a temperaturas frías, con lo cual las células se aglutinan entre ellas y producen alteraciones de la circulación y, en ocasiones, oclusión vascular (crioglobulinas); asimismo, dichas células pueden tener actividad de crioprecipitinas en contra de los eritrocitos y producir hemólisis; es posible que las cadenas ligeras formen fibrillas de amiloide, material que se puede depositar en cualquier órgano del cuerpo y provocar daño (artritis, neuropatía, infiltración al miocardio, riñones, macroglosia, entre otros). Cuando la proteína M secretada es de gran tamaño (IgM) o se forman dímeros o polímeros (IgA), se puede observar síndrome de hiperviscosidad, caracterizado por hemorragia en mucosas (epistaxis, gingivorragia), visión borrosa, retinopatía, debilidad, fatiga, insuficiencia cardíaca, cefalea, vértigo, nistagmo, ataxia y, en casos extremos, crisis convulsivas y coma. La proteína M puede formar complejos con otras proteínas del organismo y provocar su disfunción o inactivación, como sucede con algunos factores de coagulación (V, VII, VIII, protrombina, fibrinógeno, fibrina o factor de von Willebrand) y algunas hormonas, como las tiroideas y con la albúmina (alteración del metabolismo de algunos medicamentos que se unen a la albúmina). Asimismo, la proteína M puede alterar los resultados de las pruebas de laboratorio, como sucede con las pruebas positivas falsas en determina-

ción de grupo sanguíneo y Rh, Coombs directo, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y sedimentación globular. Además, puede alterar la función y agregación plaquetaria (mayor tendencia a hemorragia), formar cristales en el suero (cristaloglobulinemia), precipitar en túbulo renales (nefropatía tubulointersticial) y actuar como un autoanticuerpo (en contra de la glicoproteína relacionada con la mielina, con la consecuente neuropatía periférica sensitivomotora).

La producción exagerada de inmunoglobulina monoclonal causa disminución considerable de las inmunoglobulinas normales, lo que predispone a infección por inmunodeficiencia humoral.

El crecimiento descontrolado de las células de MM en la médula ósea genera alteración en la hematopoyesis (anemia, leucopenia y trombocitopenia).

Las células del MM y algunas células del estroma de la médula ósea secretan citocinas y factores de crecimiento (IL-6, IL-1, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de necrosis tumoral β), que al aumentar la resorción ósea producen osteoporosis, lesiones líticas, fracturas óseas e hipercalcemia.

En el cuadro 26-1 se describen otras enfermedades caracterizadas por la formación de proteína M (gammapatías monoclonales).

De todas las gammapatías monoclonales, las dos principales por su frecuencia son la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y el mieloma múltiple (MM). Los criterios diagnósticos para MGUS son:

- Nivel de proteína M en suero de IgG \leq 3.5 g/dl, o IgA \leq 2 g/dl, o proteína de Bence Jones en la orina \leq 1 g/24 h.
- Células plasmáticas en médula ósea $<$ 10%.
- Ausencia de lesiones líticas en hueso.
- Ausencia de síntomas.
- Pacientes sin anemia y con insuficiencia renal o hipercalcemia, es decir, sujetos en los que se detecta la proteína anormal por medio de exámenes de laboratorio de reconocimiento. Después de 10 a 15 años, sólo 20 a 25% de ellos evolucionan a MM.

● Cuadro 26-1

Clasificación de las gammapatías monoclonales

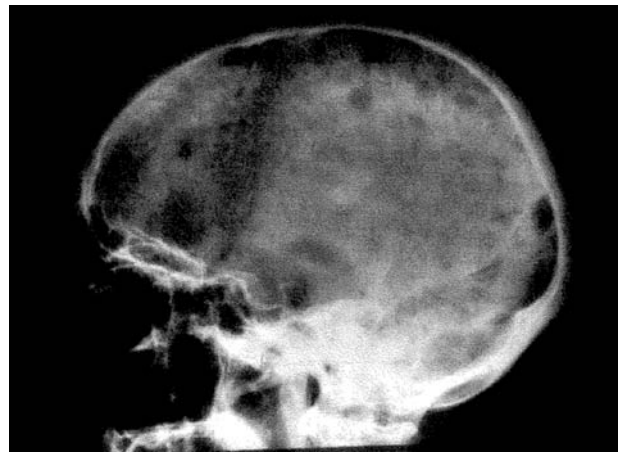
I. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado: Benigna (IgG, IgA, IgM, IgD) Relacionada con otras neoplasias Gammapatías biclonales y triclonales Proteinuria de Bence Jones idiopática
II. Gammapatía monoclonal maligna: Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y de cadenas ligeras κ o α) Mieloma múltiple sintomático Mieloma múltiple asintomático (<i>smoldering</i>) Leucemia de células plasmáticas (primaria o secundaria) Mieloma múltiple no secretor Mieloma múltiple osteoescleroso (síndrome de POEMS) Plasmocitoma Plasmocitoma solitario de hueso Plasmocitoma extramedular
III. Macroglobulinemia de Waldenström
IV. Enfermedad de cadenas pesadas γ , α y μ
V. Amiloidosis primaria

● Epidemiología y hallazgos clínicos

El mieloma múltiple constituye el 10% de todos los cánceres hematológicos. Su incidencia es de tres a cuatro casos por cada 100 000 habitantes por año. La mediana de edad en México es de 60 años. En otros países se dice que el varón es afectado dos veces más que la mujer, pero en México no predomina en género alguno.

La mayoría de los pacientes presenta al momento del diagnóstico anemia normocítica normocrómica, cuyas causas son múltiples: infiltración a médula ósea por células de mieloma, supresión de la eritropoyesis mediada por IL-6, deficiencia relativa de eritropoyetina, insuficiencia renal, efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia, hemodilución, disminución en la vida media de los eritrocitos y mielodisplasia secundaria. El dolor óseo se presenta en 90% de los pacientes y es producido por la infiltración de las células malignas en el hueso, pero sobre todo por la producción de factores activadores de osteoclastos (IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento de hepatocitos y péptido relacionado con hormona paratiroidea) por parte de las células del mieloma, los cuales destruyen la masa ósea y producen las lesiones líticas características de esta enfermedad (fig. 26-1).

El dolor óseo en un inicio predomina en la región lumbar y puede confundirse con síntomas de enfermedad articular degenerativa, también frecuente en esta edad. Se pueden presentar fracturas anormales o patológicas, sobre todo en huesos largos y en las vértebras, así como hipercalcemia (en 30 a 40% de los pacientes al momento del diagnóstico). Estos individuos tienen mayor riesgo de sufrir infecciones por varias causas: por neutropenia, ocasionada por la quimioterapia aplicada o por fibrosis de la médula ósea, la cual se presenta en 10 a 15% de los pacientes, o por inmunosupresión debida a función alterada de las células B, función alterada de células



● **Figura 26-1**

Radiografía lateral de cráneo que muestra lesiones líticas de manera diseminada, características de mieloma múltiple.

T (hay supresión en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales y de células T) o quimioterapia o radioterapia. Los principales sitios de infección son vías respiratorias (50%), sangre (14%), vías urinarias (13%), piel (10%) y otros sitios (7%); en 6% de los casos es difícil definir el origen de la fiebre. Las células de mieloma pueden formar tumores en hueso o fuera de él (plasmocitomas) que pueden ocasionar compresión de médula espinal. Niveles muy altos de proteína M (IgG o IgA) generan síndrome de hiperviscosidad. Una causa frecuente de consulta es insuficiencia renal. En México, 50% de los pacientes con MM tiene una cifra de creatinina sérica mayor de 2 mg/dl al momento del diagnóstico. Las principales causas de daño renal en MM son: enfermedad por depósito de cadenas pesadas o ligeras, enfermedad de cadenas ligeras, amiloidosis, infiltración intersticial por células de MM, crioglobulinemia, hipercalcemia, hiperuricemia y uricosuria. Algunos pacientes se presentan con datos de neuropatía periférica, la cual puede ser resultado de varios factores: en primer lugar, la acción directa de la proteína M, sobre todo IgM en macroglobulinemia de Waldenström e IgA o IgG en el síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel [*skin*]); en segundo lugar, por neuropatía debida a amiloidosis; en tercer lugar, por infiltración difusa por células de MM en nervios periféricos y, por último, por enfermedades metabólicas relacionadas (p. ej., diabetes mellitus). Es posible que los pacientes con MM tengan hemorragias como resultado de: trombocitopenia (a su vez debida a infiltración de médula ósea, mediada por mecanismo inmune, mielodisplasia o por efectos de la quimioterapia), función plaquetaria anormal, defecto vascular por amiloidosis, enfermedad de von Willebrand adquirida, anormalidades de la polimerización del fibrinógeno, anticoagulantes circulantes (tipo heparina, antifactor VIII o antifactor X), deficiencia de factores de la coagulación (IX, X y VII) o por fibrinólisis acelerada. Entre los pacientes con MM, 10 a 15% presentan amiloidosis relacionada con mieloma.

● Cuadro 26-2

Criterios diagnósticos de mieloma múltiple

Criterios mayores:

Plasmocitoma en biopsia de algún tejido

Más de 30% de células plasmáticas en la médula ósea

Pico monoclonal en electroforesis de proteínas séricas:

IgG > 3.5 g/dl, IgA > 2 g/dl, o cadenas ligeras > 1 g/24 h en electroforesis de proteínas en orina

Criterios menores:

Células plasmáticas en médula ósea entre 10 y 30%

Pico monoclonal presente en electroforesis de proteínas, pero en niveles menores a los señalados con anterioridad

Lesiones líticas en hueso

Inmunoglobulinas en suero: IgM > 500 mg/L, IgA > 1 g/L, o IgG > 6 g/L

● Diagnóstico

Según el cuadro 26-2, para el diagnóstico de MM se requiere por lo menos un criterio mayor y uno menor, o tres criterios menores que incluyan a + b. En el cuadro 26-3 se presenta la clasificación por etapas del MM.

De los pacientes con MM, 50% tiene como proteína M a la IgG; 20 a 25%, a IgA; 15 a 20%, cadenas ligeras; 9% no tiene proteína M en suero ni orina (MM no secretor), y 2% tiene IgD. Es muy raro el MM por IgE.

● Diagnóstico diferencial

El incremento policlonal en las globulinas posterior a fenómenos inflamatorios agudos o crónicos (gammopatías policlonales) se puede observar en trastornos como artritis reumatoide, enfermedades del colágeno, tuberculosis e insu-

● Cuadro 26-3

Sistema de clasificación por etapas para pacientes con mieloma múltiple de Durie y Salmo

Etapas I (carga tumoral bajo): debe tener todos los criterios siguientes:

Hemoglobina > 10 g/dl, calcio sérico < 12 mg/dl

Ausencia de lesiones líticas en radiografías

Producción baja de proteína M: IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl, cadenas ligeras en orina < 4 g/24 h

Etapas II (carga tumoral intermedio): criterios de laboratorio y gabinete intermedios entre etapas I y III

Etapas III (carga tumoral alto): debe tener al menos uno de los criterios siguientes:

Hemoglobina < 8.5 g/dl, calcio sérico > 12 mg/dl

Lesiones óseas líticas diseminadas

Producción alta de proteína M: IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl, cadenas ligeras en orina > 12 g/24 h

Creatinina sérica < 2 mg/dl

Creatinina sérica > 2 mg/dl

ficiencia hepática. En esos casos, en la electroforesis de proteínas se encuentra un pico ancho, en tanto que en el MM el pico es alto y angosto (fig. 26-2).

La leucemia de células plasmáticas es una enfermedad parecida al MM; sin embargo, en aquella las cifras de células plasmáticas circulantes en sangre periférica son > 2000/mm³ o superiores a 20%. Algunos trastornos no hematológicos cursan con dolor óseo, hipercalcemia y lesiones líticas en hueso, por ejemplo, hiperparatiroidismo primario y carcinomas (mama, próstata, tubo digestivo o pulmón). Un diagnóstico correcto se basa en el aspirado de médula ósea y electroforesis de proteínas séricas.

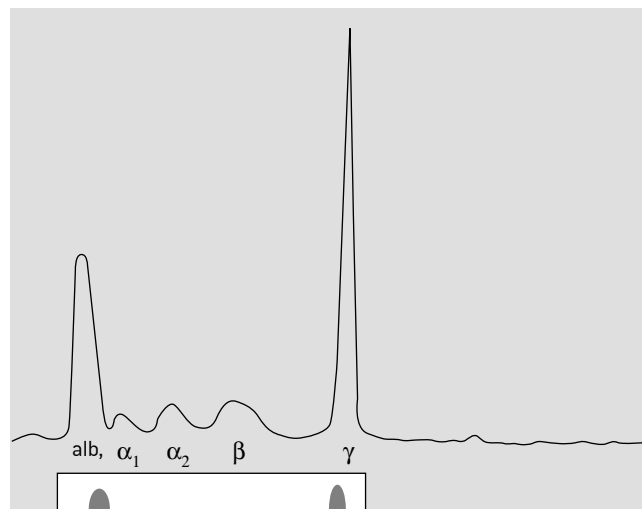
● Factores pronósticos

Los siguientes son los factores pronósticos en MM:

Etapas de Durie y Salmon: los pacientes con etapa I tienen supervivencia media de 60 meses; los de etapa II, de 50 meses, y los de etapa III, de 26 meses.

Recientemente se desarrolló el Sistema Internacional de Clasificación por etapas, que incorpora factores adicionales, como la presencia de la eliminación 13 o la hipodiploidia, detectadas en un cariotipo común, la eliminación 17-, las translocaciones t(4;14) o t(14;16), y un índice de marcaje de 3% o mayor, para clasificar al paciente como de riesgo alto, en caso de estar presente cualquiera de ellas, o de riesgo estándar, si están ausentes. En esta clasificación, el paciente de alto riesgo, aún sometido a trasplante, tiene una mediana de supervivencia de dos a tres años, comparada con cinco años en pacientes de riesgo estándar.

No hay datos de que el tratamiento de un paciente con MM asintomático prolongue la supervivencia.



● **Figura 26-2**

Electroforesis de proteínas séricas en un paciente con MM IgG. En la parte superior de la figura se observa la línea del movimiento electroforético de las proteínas (de izquierda a derecha: albúmina α_1 , α_2 , β y γ). Se observa disminución en el pico de la albúmina y un pico monoclonal alto y de base estrecha en la región de las proteínas γ , que en este caso corresponde a la IgG monoclonal.

Cantidad en suero de β_2 -microglobulina: se correlaciona con la función renal y con la carga tumoral: 53% de los pacientes con una cifra menor de 6 mg/L viven cinco años, contra sólo 18% de aquellos con cifra mayor de 6 mg/L.

DHL alta (11% de los pacientes): significa supervivencia media de nueve meses. La morfología de las células plasmáticas en la médula ósea puede predecir el pronóstico (supervivencia media de 1.9 años contra 3.7 años para los pacientes con y sin plasmoblastos, respectivamente). El valor pronóstico de los estudios citogenéticos es muy alto.

Monosomía del cromosoma 13 (30% de los pacientes): se relaciona con supervivencia global más corta (14 meses en pacientes con alteración de este cromosoma contra 60 meses cuando no hay tal alteración).

IL-6 en suero: induce la síntesis de proteína C reactiva en el hígado; los niveles séricos de esta última se correlacionan con las cifras séricas de IL-6. La supervivencia media en pacientes con valores de proteína C reactiva mayores de 6 mg/L es de 21 meses, en comparación con 48 meses para aquellos con valores por debajo de esa cifra. La IL-6 inhibe la síntesis hepática de albúmina. A partir de las cifras de albúmina y β_2 -microglobulina séricas, los pacientes pueden clasificarse en sujetos de bajo riesgo (β_2 -microglobulina < 6 mg/L y albúmina > 3 g/dl), riesgo intermedio (β_2 -microglobulina > 6 mg/L y albúmina > 3 g/dl) y riesgo alto (β_2 -microglobulina > 6 mg/L y albúmina < 3 g/dl), con supervivencias medias de 55, 19 y cuatro meses, respectivamente.

● Tratamiento

Durante más de cuatro decenios, el tratamiento estándar para el MM fue la combinación de melfalán y prednisona (MP), con la que se obtienen respuestas favorables en 40 a 60% de los casos; sin embargo, los pacientes recaen poco tiempo después y la duración media de la supervivencia global es de tres años. La combinación de varios antineoplásicos no logró mejorar la supervivencia global.

Sin embargo, en fecha reciente se han desarrollado nuevos tratamientos para el MM, conduciendo a grandes avances en el tratamiento de esta neoplasia maligna. De manera específica, la talidomida, el bortezomib y la lenalidomida han resultado ser muy activos contra las células de mieloma. A continuación se describen brevemente cada uno de ellos.

Talidomida

En 1994 se describió por vez primera la notable actividad antiangiogénica de la talidomida. Este fármaco se había utilizado desde 1957 como un sedante; en 1960 se usaba además para tratar las náuseas y el vómito matutinos del primer trimestre del embarazo. Sin embargo, en 1961 dicho medicamento fue retirado del mercado, pues se comprobó que, ingerida entre los días 35 y 49 de la gestación, resultaba ser teratógeno. Luego, en 1989, se autorizó su uso para el eritema nudoso asociado a la lepra.

Este fármaco induce respuestas por sus múltiples mecanismos de acción: a) efecto antiangiogénico; b) bloquea la

secreción de algunos factores de crecimiento de la célula del MM (IL-6, factor de crecimiento del endotelio vascular); c) efecto sobre las moléculas de adherencia que regulan el contacto entre el estroma y las células del MM; d) producción de interferón γ y estimulación de linfocitos asesinos naturales, que a su vez destruyen a la célula del MM.

En 1997, cuando estaba plenamente reconocida la importancia de la angiogénesis en el cáncer, sumada a la evidencia del aumento de la misma en el MM, se llevó a cabo el tratamiento antiangiogénico del MM en 84 pacientes. Un 32% de ellos respondió con mejoría significativa, lo que convirtió a la talidomida en el primer medicamento con actividad individual contra el mieloma en más de 30 años.

La tasa de respuesta en los pacientes con recaída de MM es del 50% cuando se combinan talidomida y prednisona, y aumenta al 65% cuando se agrega además la ciclofosfamida.

Bortezomib

La vía multicatalítica del proteasoma es la encargada de la degradación ordenada de las proteínas celulares eucarióticas. La inhibición del proteasoma conduce a la apoptosis celular, con mayor susceptibilidad de las células malignas. El bortezomib es derivado del ácido borónico y posee potentes efectos citotóxicos y de inhibición del crecimiento celular. La actividad de este compuesto en el MM en recaída o resistente es de 33%, muy similar a la de la talidomida, con una duración de la respuesta de 12 meses. Recientemente, se ha combinado con la doxorubicina liposómica con buena respuesta, demostrando por primera vez la actividad antimieloma de las antraciclinas.

Lenalidomida

Es uno de los análogos de la talidomida, del grupo denominado inmunorregulador, sintetizados para disminuir la toxicidad de ésta. Aunque su uso como único agente en el MM es eficaz en sólo 17%, cuando se le combina con dexametasona incrementa su eficacia. Esta combinación se aprobó en 2006 por la FDA (*Food and Drug Administration*) para pacientes que no hubieran respondido al tratamiento previo.

El tratamiento a base de vincristina, adriamicina (doxorubicina) y dexametasona (VAD) se usó durante mucho tiempo como terapia de condicionamiento pretrasplante o como terapia de inicio; actualmente ya no se recomienda como terapia inicial. Ahora, los regímenes iniciales más utilizados en el MM son la combinación de talidomida/dexametasona, los basados en el bortezomib y la combinación de lenalidomida/dexametasona.

Trasplante autólogo de células hematopoyéticas

Está indicado en pacientes menores de 65 a 70 años de edad. Una condición ideal es que las células hematopoyéticas sean recolectadas antes que el paciente sea tratado con alquilantes; de preferencia, no hay que administrar melfalán a los candidatos a trasplante autólogo, por el efecto tóxico que ejerce

sobre las células precursoras de la hematopoyesis. Se prefiere que el trasplante sea de sangre periférica, ya que el injerto es más rápido y hay menos contaminación por células tumorales que cuando se toman células de la médula ósea. Los dos grandes problemas con el trasplante autólogo en MM son que no es posible erradicar las células malignas, ni siquiera con dosis altas de quimioterapia, radioterapia, o ambas; y que gran parte de los individuos presenta recaída posterior al trasplante, ya que las células hematopoyéticas extraídas están contaminadas con células de MM.

En un estudio que comparó quimioterapia estándar contra trasplante autólogo, se demostró en 200 pacientes la superioridad del trasplante en términos de frecuencia de respuestas (81 contra 57%), supervivencia libre de recaída a cinco años (28 contra 10%) y supervivencia global (52 contra 12%). A pesar de que los resultados del tratamiento en esta enfermedad cada vez son mejores, los pacientes aún presentan recaída posterior al trasplante, por lo que el uso de interferón, células dendríticas y vacunas puede ser beneficioso si se administran justo después del trasplante. El trasplante autólogo mejora la tasa de respuesta completa y extiende la supervivencia del paciente con MM en alrededor de 12 meses.

Trasplante alogénico de células hematoprogenitoras

La mayor ventaja del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH) es que éstas no contienen células tumorales, por lo que la frecuencia de recaídas es menor. Desafortunadamente, cerca de 90% de los individuos con MM no es candidato a este procedimiento debido a su edad, falta de donador compatible o alteraciones de la función renal, cardíaca o pulmonar. Además, la mortalidad relacionada con el trasplante es de 25%. Uno de los estudios al respecto más importantes es el del Registro Europeo de Trasplante, que analizó un total de 266

pacientes con MM tratados con TACH y en el que se observaron respuestas completas en 51% de los casos, mortalidad relacionada con el trasplante en 40% y supervivencia global a cuatro años en 30% y a un año en 20% de los sujetos.

Infusión de linfocitos del donador original y efecto injerto contra mieloma

La infusión de linfocitos del donador original es, sin duda, un arma terapéutica para tratar la recaída del MM posterior a TACH. La respuesta global observada es de 52% e incluye 22% de remisiones completas, con lo cual se demuestra el efecto injerto contra mieloma. La complicación más importante observada con este método es la enfermedad de injerto contra hospedador aguda (55%) y crónica (26%).

BIBLIOGRAFÍA

- Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, Sanderson R.** Plasma cell mieloma. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1501-1533.
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR.** Multiple myeloma. En: Greer JP, Foerster L, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2583-2636.
- Kyle RA, Rajkumar SB.** Multiple myeloma. *Blood*, 2008;111;2962-2972.
- Metha J, Singhal S.** Myeloma. 1a. ed. London, UK: Martin Dunitz Ltd, 2002;139-149.
- Vela OJ, García REMA, Rosas CA, Padilla GY, García CJ.** Intermediate doses of melphalan and dexamethasone are better than vincristine, adriamycin, and dexamethasone (VAD) and polychemotherapy for the treatment of primary plasma cell leukemia. *Ann Hematol*, 2002;81:362-367.

Macroglobulinemia de Waldenström

27

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Definición

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia de la célula B caracterizada por un infiltrado linfoplasmocítico de la médula ósea, asociado a la presencia de una paraproteína monoclonal de clase IgM, misma que se encuentra en el plasma en una alta concentración. En su descripción original de 1944, Waldenström informó de dos pacientes con hemorragia oronasal, linfadenopatía, tasa de sedimentación alta, hiperviscosidad, frotis de sangre periférica normal, citopenias y un infiltrado de predominio linfoide en la médula ósea. La MW se define en la actualidad como un linfoma linfoplasmocítico (LPL) en la clasificación revisada europeo-americana de linfomas (REAL, *Revised Euro American Lymphoma*, por sus siglas en inglés).

● Datos epidemiológicos

Esta enfermedad es menos frecuente que el mieloma múltiple y es un poco más común en el varón que en la mujer en una proporción de 2:1; constituye 1 a 2% de las neoplasias malignas hematológicas, con una incidencia de tres casos por millón de personas al año. La MW es más frecuente en la raza caucásica, en tanto que resulta poco común en la raza negra y en los mestizos mexicanos. La enfermedad se presenta entre el sexto y séptimo decenios de la vida y la edad media al diagnóstico es de 63 años. Los pacientes menores de 40 años constituyen menos del 3% de los casos. Entre los factores de riesgo asociados se cuenta el tener un familiar en primer grado con MW u otro trastorno de célula B; en estos pacientes, hay por lo general una mayor invasión de la médula ósea, el diagnóstico se hace a una edad más temprana y tienen niveles más altos de IgM al momento del mismo. Sin embargo, el mayor factor de riesgo para el desarrollo de MW es el tener una gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en inglés); estos pacientes tienen un riesgo 46 veces mayor que la población general de presentar MW.

Los factores que precipitan o favorecen la evolución de MGUS a MW se desconocen.

● Etiopatogenia

El origen de la macroglobulinemia de Waldenström se desconoce; sin embargo, hay algunos informes que la han asociado con la exposición a radiaciones ionizantes y a la infección por el virus de la hepatitis C; también se han descrito anomalías citogenéticas, aunque no hay alguna que sea característica de esta enfermedad. En muchos de los pacientes, la presencia de la IgM anormal induce trastornos serios de la coagulación, con alteración en la agregabilidad plaquetaria, por lo cual la hemorragia es una de las principales manifestaciones. Con respecto a la célula de origen, no se ha identificado de manera precisa, aunque los datos señalan al linfocito T de memoria.

Las células en la MW expresan niveles altos de interleucina 6 (IL-6), lo que concuerda con las cifras altas en suero de la proteína C reactiva que se suele encontrar en estos casos.

● Cuadro clínico

Los síntomas se pueden dividir en dos tipos: los asociados a la proliferación clonal e infiltración tumoral de la médula ósea, y los debidos al efecto reológico de la macroglobulina monoclonal.

Las manifestaciones más comunes son debilidad, fatiga y pérdida de peso, además de hemorragia en mucosas y articulaciones; la anemia puede resultar de la infiltración de la médula ósea, hemólisis autoinmune y niveles altos de IL-6, que se ven reflejados en un incremento de la proteína C reactiva, así como de la producción disminuida de eritropoyetina. La trombocitopenia puede resultar de la misma infiltración tumoral, del desarrollo de una púrpura trombocitopénica inmune (PTI), o ser secundaria a esplenomegalia.

Las manifestaciones de hiperviscosidad más frecuentes son la cefalea, vértigo, visión borrosa y neuropatía periférica, principalmente de tipo sensitivo. Las anomalías neurológicas en la MW se conocen como síndrome de Bing-Neel. En caso de haber manifestaciones neurológicas focales o globales que puedan deberse a hiperviscosidad se debe proceder a una plasmaféresis de inmediato; los síntomas pueden ser

inespecíficos, como fatiga, confusión, desarrollo de un accidente cerebrovascular, alteraciones cognitivas y, en casos extremos, demencia franca. Sin embargo, lo más frecuente son los síntomas moderados, como la cefalea persistente.

Como consecuencia directa de la hiperviscosidad, en la retina pueden presentarse exudados cotonoides, ingurgitación venosa y hemorragias visibles en el examen del fondo ocular. En los casos más graves puede producirse la oclusión de la vena central de la retina.

Datos de una neuropatía periférica pueden encontrarse hasta en el 20% de los pacientes con MW, debido a la acción de la IgM actuando como un autoanticuerpo contra antígenos localizados en la capa de mielina. La manifestación más común es la neuropatía crónica desmielinizante, distal y simétrica, con déficit sensitivos y de la propiocepción, lo que resulta en ataxia; en estos casos, se encuentran anticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas asociadas a la mielina. Otras causas de neuropatía que deben descartarse en los individuos con MW son la deficiencia de vitamina B₁₂, la presencia de crioglobulinas y la amiloidosis.

Los hallazgos físicos más comunes son hepatomegalia en el 20% de los casos y esplenomegalia en el 15%. La linfadenopatía, por su parte, es detectable en 15 a 20% de los pacientes; en ocasiones, se observa el fenómeno de Raynaud en las extremidades.

● Diagnóstico diferencial

No hay características morfológicas, genéticas o inmunofenotípicas específicas de la MW, por lo que es difícil distinguirla de enfermedades similares, lo que se complica además por la superposición de los datos. En el diagnóstico diferencial, deben contemplarse otras neoplasias de la célula B, como el linfoma de la célula del manto, la leucemia linfocítica crónica de célula B, el linfoma linfocítico de células pequeñas, el linfoma folicular, el linfoma de la zona marginal y el mieloma múltiple, así como la amiloidosis y enfermedades autoinmunes. La entidad más difícil de diferenciar es el linfoma linfoplasmocitoide. Resulta importante distinguir el MW de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), pues hay notables diferencias en el pronóstico correspondiente. Por ejemplo, los individuos con < 10% de infiltración de la médula ósea y < 3 g/dl de IgM en suero (MGUS IgM) tienen un riesgo de progresión hacia la enfermedad sintomática de sólo 1.5% por año, en tanto que la MW sintomática conlleva una tasa de mortalidad cinco veces mayor a la de la población general.

Resulta relevante descartar la presencia de amiloidosis asociada a la MW, sobre todo la pleural y la pulmonar, debido al mal pronóstico asociado en estos casos y a que cualquier neoplasia productora de una proteína monoclonal puede complicarse con la presencia concurrente de amiloidosis (cuadro 27-1).

● Datos de laboratorio

En 75% de los casos se presenta anemia de tipo normocítica normocrómica y en 30% linfocitosis. La sedimentación glo-

● Cuadro 27-1

Criterios para el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström

Presencia de gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) con IgM en el suero
Infiltración de la médula ósea por linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide o diferenciación de célula plasmática
Infiltrado de la médula ósea con tipo intertrabecular
Inmunofenotipo: IgM de superficie (IgMs), CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7, CD103-, CD138-

bular se encuentra muy incrementada debido a la presencia de la macroglobulina IgM. La electroforesis de proteínas séricas es importante para dar seguimiento al pico monoclonal. En la inmunolectroforesis, el componente monoclonal es cuantificado y corresponde a la IgM, que suele superar los 3 g/dl.

Puede haber crioglobulinas (proteínas que precipitan con el frío) en el 15% de los pacientes, lo que complica la interpretación de las pruebas, por lo que es preferible calentar la muestra de suero a 37°C.

En los estudios de coagulación se pueden demostrar alteraciones principalmente en la agregación plaquetaria, debido a la proteína anormal, así como también al déficit de los factores plasmáticos V, VII y VIII de la coagulación.

En el aspirado de médula ósea puede encontrarse en ocasiones hipocelularidad; sin embargo, lo más frecuente es hallar una médula ósea hiper celular, infiltrada por linfocitos, linfocitos plasmocitoides y células plasmáticas.

El cariotipo es normal en la mayoría de los casos, siendo la eliminación del brazo largo del cromosoma 6 la anomalía más frecuente, específicamente las bandas 6q21-q23; esta última es la más común; aunque no se ha encontrado un significado clínico a estas eliminaciones, estos pacientes tienen tendencia a un curso más activo de su enfermedad y a una menor supervivencia. Es importante señalar que en la MW nunca existe la t(9:14), en contraste con otras neoplasias malignas tardías del linfocito T.

La β_2 -microglobulina debe determinarse, ya que es un factor pronóstico de la enfermedad, en tanto que la viscosidad del suero debe medirse al hacer el diagnóstico y en cada visita. Es importante aclarar que la viscosidad se encuentra alta sólo en 15% de los casos de MW; además, no hay un valor único al cual se observen síntomas de hiperviscosidad, aunque resulta raro que éstos se desarrollen a un valor menor a los 4 centipoises (cp), en tanto que aquellos con valores de 5 a 8 cp casi siempre estarán sintomáticos. Es necesario considerar, además, que una concentración de IgM > 5 g/dl conlleva un riesgo alto de desarrollar síntomas de hiperviscosidad, por lo que en estos individuos la transfusión de concentrado de eritrocitos debe realizarse con cautela, y algunas veces sólo después de una plasmaféresis terapéutica.

Los pacientes con MW pueden tener proteinuria de Benace Jones que, en contraste con el mieloma múltiple, rara vez causa daño renal. Estudios adicionales que pueden resultar útiles, dependiendo del cuadro clínico, son la tinción con rojo

Congo de la biopsia de médula ósea y de un aspirado de la grasa periumbilical y, en ocasiones, la biopsia de ganglios linfáticos.

● Tratamiento

La decisión de dar tratamiento depende de la presencia de síntomas de hiperviscosidad, adenopatía significativa, organomegalia importante, neuropatía, síntomas constitucionales, presencia de amiloidosis general, transformación a linfoma de alto grado, presencia de enfermedad por crioglobulinas, crioglobulinemia sintomática o sospecha de daño orgánico. Las citopenias sintomáticas, sobre todo una Hb < 10 g/dl, también constituyen una base suficiente para iniciar el tratamiento. Por el contrario, la concentración sérica de la IgM y el tamaño del pico monoclonal no deben ser los únicos criterios que se consideren para iniciar el tratamiento.

En la enfermedad asintomática, sólo es necesaria la observación frecuente del paciente; en la MW temprana se debe considerar el administrar el anticuerpo monoclonal rituximab, como único tratamiento; en la MW avanzada es necesario agregar al rituximab un alquilante o un análogo de los nucleósidos de las purinas (cuadro 27-2).

En ausencia de rituximab o la fludarabina, deben usarse el clorambucilo, la ciclofosfamida o la 5-clorodesoxiadenosina, ya que no hay datos suficientes para recomendar la administración de un medicamento de primera línea sobre otro, e incluso en individuos seleccionados hay que considerar un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Es pertinente

notar que la terapia en la que se combinan distintos medicamentos, aunque obtiene una más rápida disminución de la masa tumoral, tiene como contraparte la suma de los efectos tóxicos de los agentes administrados, sin haberse demostrado claramente la superioridad a largo plazo de esta modalidad sobre el tratamiento con monoterapia. Los lineamientos más recientes para la clasificación y selección del tratamiento, utilizados en la Clínica Mayo pueden apreciarse en el cuadro 27-3.

Si los síntomas secundarios a hiperviscosidad son clínicamente significativos, debe someterse al paciente a plasmaféresis terapéutica, retirando de uno a uno y medio volúmenes plasmáticos, calculando éste a 40 ml/kg de peso corporal, reponiendo el plasma retirado con una solución de albúmina al 5% en solución salina normal. Por lo general, se logra una buena respuesta, aunque la plasmaféresis en sí misma no es curativa ni tiene efecto alguno sobre la masa tumoral, por lo que de manera simultánea debe iniciarse la quimioterapia.

Fármacos adicionales que están siendo estudiados clínicamente son el bortezomib, la talidomida, el sildenafil y el oblimersen, entre otros, con resultados variables y sin haber demostrado su superioridad sobre los medicamentos ya mencionados.

● Pronóstico

La macroglobulinemia de Waldenström es una enfermedad crónica e incurable, que progresa de manera lenta e indolente, con una mediana de supervivencia de cinco años; sin embargo, 15% de los pacientes sobreviven por 15 años o más. En el Índice de Pronóstico Internacional, los datos asociados a una mala evolución son dos o más de los siguientes: edad > 65 años, presencia de organomegalias, concentración de proteína monoclonal > 7 g/dl, β_2 -microglobulina > 3 mg/dl, hemoglobina < 12.0 g/dl o trombocitopenia < 100 000/ μ l.

● Cuadro 27-2

Consenso para clasificación y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström de nuevo diagnóstico (Clínica Mayo)

MW asintomática
MGUS IgM en suero < 10% infiltrado linfoplasmacítico de la médula ósea Hb > 11.0 g/dl Plaquetas > 120 000/ μ l Tratamiento: observación
MW temprana
Hb < 11.0 g/dl Plaquetas < 120 000/ μ l Neuropatía por IgM AHAI o glomerulonefritis asociada a MW Tratamiento: rituximab como único agente
MW avanzada
Enfermedad masiva Citopenias graves Hb < 10 g/dl Plaquetas < 100 000/ μ l Síntomas constitucionales Síntomas de hiperviscosidad Tratamiento: a) Rituximab + alquilante (clorambucilo) o b) Rituximab + análogo de purinas (fludarabina)

● Cuadro 27-3

Resumen de los criterios de respuesta al tratamiento de la Tercera Reunión Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenström (2006)

Respuesta completa: desaparición del pico monoclonal documentado por el método de inmunofijación

Respuesta parcial: una reducción > 50% de la IgM monoclonal en la electroforesis de proteínas séricas y una reducción > 50% en las adenopatías u organomegalias

Respuesta menor: una reducción > 25%, pero < 50% de la IgM monoclonal en la electroforesis de proteínas séricas

Enfermedad estable: reducción < 25% y aumento < 25% de la IgM monoclonal en la electroforesis de proteínas séricas

Enfermedad progresiva: aumento \geq 25% en la concentración de IgM monoclonal en la electroforesis de proteínas séricas confirmada en dos ocasiones, o una progresión de la anemia, trombocitopenia, eucopenia, adenomegalia u organomegalia, o de los síntomas como fiebre > 38.4°C, sudación nocturna, o pérdida \geq 10% del peso corporal, atribuibles a la MW

BIBLIOGRAFÍA

- Fonseca R, Hayman S.** Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol*, 2007;138:700-716.
- Fonseca R, Witzig TE.** Waldenstrom macroglobulinemia. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's Clinical hematology. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2667-2681.
- Kipps TJ.** Macroglobulinemia. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams' Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1549-1560.

Breve historia de la hematología IV: la coagulación sanguínea

28

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Historia de la coagulación sanguínea

Introducción

Los intentos iniciales más antiguos para controlar la hemorragia los realizaron los griegos, quienes perfeccionaron el uso de las ligaduras, en tanto que los faraones egipcios epilépticos confiaban en su “hombre hemostático” para que controlara, sólo con su presencia, la hemorragia durante las trepanaciones a las que eran sometidos. Sin embargo, fue hasta la Edad Media que se dio un avance significativo en la hemostasia, con el uso de la cauterización y del aceite hirviendo, que desarrolló la medicina árabe.

Pasarían varias centurias antes que los médicos abandonaran las prácticas establecidas por los árabes para regresar a los métodos que utilizaban los griegos de la antigüedad. Entre los primeros médicos en descartar el uso del cauterio se encuentran Salicetti de Bologna (1210-1277), su estudiante Lanfranchi y el francés Henri de Mondeville (1260-1320), quienes recomendaron utilizar pinzas hemostáticas, la compresión digital y la ligadura de vasos para el control de la hemorragia. A pesar de lo anterior, los métodos de cauterización y aceite hirviendo continuaron usándose por los siguientes 200 años, impulsados por el prestigio y difusión de la medicina árabe durante esos siglos.

Los estudios anatómicos de Leonardo da Vinci y Vesalio condujeron a grandes progresos en la práctica de la cirugía y el control de la hemorragia. Entre los primeros en usar este nuevo conocimiento de la anatomía destaca de manera importante Ambrosio Paré (1510-1590). En un principio Paré, cirujano militar, utilizó los métodos árabes difundidos ampliamente en su época, en que las heridas, sobre todo las que eran producidas por armas de fuego, se consideraban quemaduras infectadas que requerían un tratamiento inicial con aceite hirviendo; sin embargo, observó que aquellos heridos en el campo de batalla que no recibían este tipo de tratamiento tenían una evolución clínica mucho mejor que los tratados de manera ordinaria; después, Paré recomendó que se abandonara de modo definitivo el uso del aceite hirviendo y reintrodujo la ligadura que habían utilizado primero los griegos. Tiempo después, Wilhelm Fabry de Hilden (1560-

1624) inventó el primer torniquete, quien improvisó una sencilla ligadura ajustable por medio de un palo de madera.

Durante este periodo, el conocimiento de los trastornos de la coagulación no existía, con algunas pocas excepciones que, en retrospectiva, adquirieron significado. Por ejemplo, la prohibición de la circuncisión que hace el Talmud en caso de que ésta haya resultado letal en dos hijos de manera sucesiva puede reflejar el primer reconocimiento de la hemofilia. Al respecto, la primera descripción definitiva de una “familia de hemorrágicos” la hizo Conrad Otto en 1803, quien escribió: “si sufren un pequeño rasguño sobre la piel tarde o temprano aparecerá una hemorragia letal, como si se tratara de la más grande herida infligida”. Otto también observó la transmisión genética ligada al sexo: “es una circunstancia sorprendente que los varones son los únicos sujetos a esta extraña enfermedad” y “aunque las mujeres están exentas, son capaces de transmitirla a sus hijos varones”.

El término “hemofilia”, que significa “amor a la sangre”, se atribuye a Schönlein, aunque se ha dicho que él usó el más apropiado “hemorrafilia” (amor a la hemorragia) y que la palabra hemofilia apareció como una contracción del término original.

Mecanismo de la coagulación

En el siglo xvii, el único conocimiento relacionado con la coagulación sanguínea era que la sangre se coagula cuando se derrama a través de una herida. En 1686, Malpighi notó la presencia de fibras blancas en los coágulos sanguíneos lavados; en 1731, J. L. Petit describió la formación de coágulos en las arterias lesionadas y concluyó que la hemorragia se detiene por la coagulación de la sangre.

Sin embargo, hasta que William Hewson (1739-1774) publicó su tratado “Investigación experimental de las propiedades de la sangre” se empezó a utilizar la definición de la coagulación sanguínea en términos modernos. En su estudio, Hewson identificó claramente a la coagulación como una propiedad del plasma, ya que antes se pensaba que para que ésta se llevara a cabo se requería la participación activa de los glóbulos rojos. Demostró que el plasma coagulable podía separarse de estos últimos. Después, él mismo mostró que el

plasma contenía una sustancia que podía precipitarse y removerse a 50°C; concluyó que la coagulación se debía a la formación en el plasma de esta sustancia insoluble que ahora se conoce como fibrina.

En 1836, Buchanan extendió las observaciones iniciales de Hewson con la demostración de que la adición de leucocitos a líquidos serosos resultaba en la formación de fibrina. Después, Alexander Schmidt (1831-1894) extendió los hallazgos de Buchanan y obtuvo dos precipitados de proteínas plasmáticas que él denominó “fibrinógeno” y “paraglobulina”. De manera subsecuente, preparó un extracto alcohólico de coágulos sanguíneos y suero y obtuvo un residuo hidrosoluble que lograba coagular rápidamente soluciones que contenían fibrinógeno; llamó a este coagulante “trombina” y concluyó que la coagulación se debía a la combinación del fibrinógeno con la paraglobulina mediante la acción de la trombina. Además, Schmidt observó que cuando la sangre arterial se recolectaba de manera directa en alcohol y hacía las extracciones no se encontraba anticoagulante alguno, por lo que concluyó que debía haber un antecedente de la trombina en la sangre, a la que llamó “protrombina”.

Poco después de los brillantes trabajos de Schmidt, Hammersten dilucidó aún más el proceso de coagulación al lograr aislar el fibrinógeno sin contaminación con “paraglobulina”, y demostró que la fracción globulínica no participa en la coagulación y que ésta es el resultado de la acción de la trombina sobre un solo componente plasmático: el fibrinógeno. Después, en 1890 Arthus y Pages demostraron el papel esencial del calcio en la coagulación.

Los descubrimientos descritos proporcionaron a Morawitz la información necesaria para formular su “Teoría clásica de la coagulación”, de gran importancia histórica en la química de la coagulación sanguínea, publicada en 1905. En ella, Morawitz resumió los conocimientos de su época y afirmó que se necesitaban cuatro factores para que la sangre coagulara; tres de esos factores, protrombina, iones calcio y fibrinógeno, estaban presentes en el plasma; el cuarto, la tromboplastina, que hoy se conoce como factor tisular, se pensaba que la contenían las células, incluso los leucocitos y plaquetas de la sangre circulante.

Se postulaba que, cuando la sangre salía de los vasos sanguíneos y se ponía en contacto con una sustancia extraña, los leucocitos y las plaquetas aglutinaban y liberaban el factor tisular, el cual reaccionaba con el calcio y la protrombina para generar trombina, la cual convertía el fibrinógeno en las tiras de fibrina del coágulo sanguíneo. Además, se pensaba que el factor tisular o tromboplastina era liberado después de una lesión por las células dañadas en la superficie de la herida, lo que causaba que la coagulación procediera con gran celeridad. Ahora se sabe que dicho factor es una glicoproteína embebida en relación con fosfolípidos en la superficie de la membrana de los fibroblastos, dentro y alrededor de los vasos sanguíneos y otras células hícticas.

Treinta años después, en 1935, Armand Quick, un gastroenterólogo estadounidense, desarrolló una prueba basada en la teoría de Morawitz para estudiar los defectos de coagulación en la hemofilia y en pacientes con ictericia. Esta prue-

ba se llamó “tiempo de protrombina” porque se pensó que, si se agregaba un preparado estandarizado de factor tisular al plasma recalcificado, entonces el tiempo necesario para que se formara suficiente trombina para coagular el plasma dependía sólo de su concentración de protrombina.

Quick desarrolló el tiempo de protrombina a partir de la observación de Brinkhous, quien descubrió una gran cantidad de protrombina no convertida en trombina en la sangre hemofílica coagulada y se introdujo rápido en la práctica clínica al inicio de 1940 para vigilar el tratamiento con el anticoagulante oral recién introducido: el dicumarol. Éste lo describió Link en 1941 al estudiar la enfermedad hemorrágica del ganado vacuno, que resultaba de la ingestión del trébol dulce podrido y en la cual se encontró un tiempo de protrombina prolongado. El nombre “tiempo de protrombina” persiste hasta la actualidad, a pesar de que desde hace 60 años se sabe que otros factores de coagulación, además de la protrombina, influyen en el resultado.

Muchos de los conocimientos posteriores en este fascinante campo de la coagulación sanguínea los hicieron médicos que trataron a sus pacientes con el fin de explicar los problemas clínicos de manera racional. Así, Paul A. Owren, quien llevaba a cabo con gran dificultad sus experimentos en la Noruega ocupada por los nazis durante la Segunda Guerra Mundial, publicó en 1947 su notable monografía del descubrimiento de una disminución genéticamente determinada de la actividad del factor lábil, la cual hoy se conoce como factor V; anunciaba con esto lo que vendría en los siguientes 15 años: los descubrimientos sucesivos de nuevos factores de coagulación por médicos que hacían lo que Owren había hecho: investigar pacientes cuyos hallazgos no podían explicarse por los factores de coagulación conocidos hasta entonces.

Brillantes médicos de otras especialidades intervinieron para lograr estos descubrimientos, como Thomas Addis, uno de los más ilustres nefrólogos del siglo xx quien incursionó en el campo de la coagulación. Addis señaló en 1911 que la coagulación retardada de la sangre del hemofílico podía corregirse agregando una pequeña cantidad de la fracción globulínica del plasma normal. Aunque sus datos eran correctos, concluyó erróneamente, con base en la teoría clásica de Morawitz, que la sangre hemofílica debía carecer de protrombina; cuando otros investigadores demostraron que el contenido de protrombina de la sangre hemofílica era normal, sus datos fueron olvidados por 25 años, hasta que en 1936 Patek y Taylor, quienes repitieron los experimentos de Addis, demostraron exactamente lo mismo, pero llamaron al material “globulina antihemofílica”, la que ahora se conoce como factor VIII.

Después de esto, se supuso que todas las hemofilias se debían a la deficiencia del factor VIII. Fue entonces sorprendente, en 1952, la descripción de pacientes con hemofilia sin deficiencia de factor VIII, cuya anomalía de coagulación podía corregirse con la sangre de otro hemofílico. Estos individuos sufrían lo que se llamó hemofilia B y carecían del factor IX, cuya deficiencia fue reconocida por tres grupos al mismo tiempo: Paul Aggeler en la Universidad de California en San Francisco, Rosemary Biggs en Gran Bretaña y los pediatras Irving Schulman y Carl Smith en Nueva York.

La observación de que el suero contenía factores de coagulación requeridos para la conversión de protrombina en trombina condujo al descubrimiento del factor estable por Owren y Loeliger, en 1951, que ahora se conoce como factor VII. Otro factor esencial presente en el suero, el factor X, lo describió Cecil Hougie en 1957.

Dos factores de coagulación adicionales que participan en las primeras etapas de la coagulación se describieron más tarde: el factor XI, en 1953, por Rosenthal, y el factor XII, en 1955, por Ratnoff y Colopy. Laki había descrito unos años antes, en 1948, el factor XIII o factor estabilizador de la fibrina.

Un acontecimiento muy importante en la historia de la coagulación se produjo en 1964, cuando McFarlane y Davie, por un lado, y Ratnoff, por su parte, publicaron conceptos idénticos de lo que hoy se llama “la cascada de la coagulación” para explicar las reacciones que se inician cuando el plasma se expone a una superficie con carga negativa. En esta teoría, la coagulación sanguínea se describe como una secuencia de reacciones de amplificación en la cual una enzima activa un sustrato, el cual se convierte a su vez en una enzima que activa más moléculas del siguiente sustrato, y así de manera sucesiva. Sin embargo, es notable que, como ahora se sabe, no todos los factores de coagulación plasmáticos son proenzimas, aunque todos son proteínas. Al respecto, es importante el hecho de que los factores VIII y V, sumamente importantes en la coagulación, son cofactores no enzimáticos.

Durante los decenios de 1960 y 1970 prevaleció la creencia de que los factores VIII y IX participaban sólo en la vía intrínseca. Debido a las impresionantes consecuencias de la ausencia de estos factores, se supuso que esta vía era la más importante para iniciar el mecanismo de la coagulación. Esta idea prevaleció hasta que Rappaport y Osterud demostraron que el complejo factor VII-factor tisular, iniciador de la vía extrínseca, también podía activar al factor IX, y con esto iniciaba una nueva visión del mecanismo de la coagulación durante la hemostasia.

Descubrimiento de las proteínas anticoagulantes

Desde 1892 se sabía que la actividad de la trombina que se generaba cuando la sangre coagulaba desaparecía progresivamente del suero; sin embargo, fue hasta 1965 cuando Egeberg describió nueve miembros de una misma familia en tres generaciones con ataques de trombosis venosa profunda relacionada con un nivel plasmático disminuido de la actividad de la antitrombina, los cuales ilustraban la gran importancia de la última como un anticoagulante fisiológico. Estudios posteriores confirmaron que la deficiencia heterocigota de antitrombina conduce a niveles plasmáticos de 40 a 60% de su concentración normal, con un riesgo sustancial de trombosis venosa profunda. La homocigosidad para este defecto conduce a la muerte *in utero*.

Desde el decenio de 1950 se sabe que hay cuatro proteínas procoagulantes dependientes de la vitamina K: la protrombina (factor II), el factor VII, el factor IX y el factor X; sin embargo, no fue sino hasta el decenio de 1970 que se logró identificar tres proteínas plasmáticas adicionales dependien-

tes de la vitamina K, de las cuales dos son factores de coagulación, pero desempeñan funciones anticoagulantes. Una es la que ahora se conoce como proteína C, la cual, cuando está activada, inhibe los cofactores V y VIII; la otra es la proteína S, que funciona como un cofactor no enzimático de la proteína C. Sin embargo, hasta 1981 Griffin proporcionó evidencia de que un nivel reducido de proteína C se vincula con un alto riesgo de trombosis venosa profunda. En 1984, Seligson demostró que la llamada púrpura fulminante neonatal es en realidad la expresión clínica de la deficiencia homocigota de la proteína C. La tercera proteína es el inhibidor de la vía del factor tisular, el cual neutraliza los complejos que forman el factor tisular y el factor VII, que conducen a la activación del mecanismo de la coagulación por la llamada vía extrínseca, que es, sin duda, la vía más importante para la activación de la coagulación de manera fisiológica.

Plaquetas

En 1842, Donne proporcionó la primera descripción de las plaquetas, aunque más de 100 años antes, en 1735, Werlhof describió por primera ocasión el cuadro de la púrpura hemorrágica que ahora se llama púrpura trombocitopénica inmune. Para 1878, Hayem realizó el primer recuento de plaquetas confiable, aunque él las llamó hematoblastos al creer que se trataba de precursores de los eritrocitos. En cuanto a su función, Ranvier, en 1873, sugirió que participaban en la coagulación de la sangre y que estaban relacionadas con la malla de fibrina del coágulo. Poco después, en 1881, Bizzozero publicó su monografía clásica sobre las plaquetas, en la cual describió todas sus funciones básicas durante la hemostasia y dejó establecido claramente que el trombo blanco no estaba compuesto por leucocitos sino por plaquetas que forman un tapón en el sitio de la lesión vascular; así, concluyó de manera correcta que era necesario este paso antes que tuviera lugar la coagulación. Mucho del trabajo de Bizzozero fue recibido con escepticismo, por lo que pasarían muchos años antes que sus estudios sobre la función plaquetaria se continuaran.

De hecho, aunque Bizzozero describió en 1869 la célula gigante de la médula ósea, llamada megacariocito por Howell en 1890, se creía que las plaquetas se originaban por el fraccionamiento de los glóbulos rojos o de las células mononucleares. En 1906, Wright demostró el origen de las plaquetas por la fragmentación del citoplasma del megacariocito. En 1912, Duke introdujo el “tiempo de sangrado” después de demostrar su función hemostática, a lo que siguió en 1917 el tratamiento de la púrpura hemorrágica mediante la esplenectomía que realizó Kaznelson.

Otro gran paso en el estudio de la función plaquetaria *in vitro* sucedió en 1962, cuando Born ideó la agregometría plaquetaria en plasma rico en plaquetas mediante un método de colorimetría, a partir del cual han evolucionado los lumiagregómetros tecnológicamente avanzados disponibles en la actualidad, capaces no sólo de cuantificar la agregación plaquetaria, sino también de medir la reacción de liberación de ATP y superóxido por quimioluminiscencia para un diagnóstico exacto de las disfunciones plaquetarias.

Factores de coagulación

Entre 1955 y 1963 se desarrolló la actividad de un comité internacional para la estandarización de la nomenclatura de los factores de la coagulación, asignándoles números romanos. Muchos factores se identificaron como consecuencia del estudio de pacientes individuales con tendencia hemorrágica hereditaria. La idea fue concebida en 1953 en la Universidad de Cornell, Nueva Cork, por el Dr. Irving Wriqth, profesor de medicina interna, bajo cuya iniciativa y dirección se conformó el Comité Internacional para la Nomenclatura de los Factores de la Coagulación.

Hay cinco factores nombrados todavía según el apellido del paciente o familia en la que se identificaron por primera vez.

El factor Christmas (IX) fue la primera proteína de la coagulación que se designó con el apellido del paciente en el que se identificó por primera vez (Stephen Christmas), en 1952 en Oxford, Inglaterra, por la doctora Biggs y el doctor Macfarlane. La familia de Stephen Christmas emigró a Toronto, donde se le trató repetidamente por hemorragias. Christmas murió del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, contraído en alguna de las múltiples transfusiones sanguíneas que recibió.

El factor Stuart-Prower (X) tomó su nombre de dos pacientes, Rufus Stuart y Autrey Prower, ambos con una tendencia congénita a la hemorragia; el hermano de Prower había muerto a los ocho años de edad después de someterse a una amigdalectomía. Por su parte, Stuart tenía un antecedente de epistaxis recurrente y hemorragia mucocutánea, con hemartrosis ocasional; se estudió a 164 miembros de su familia en un esfuerzo de colaboración encabezado por el Dr. Cecil Hougie. Stuart murió en 1979 por cáncer de pulmón por tabaquismo intenso.

El factor Hageman (XII) fue descrito en 1955 por el Dr. Oscar Ratnoff, en su paciente John Hageman y resultó ser todo un reto diagnóstico, debido a que el defecto se acompañaba de tiempo de coagulación muy prolongado sin asociarse a una tendencia a la hemorragia. De hecho, el defecto se descubrió en la valoración preoperatoria de John Hageman, entonces de 36 años, cuando se iba a someter a una cirugía para tratar su obstrucción pilórica, secundaria a ulceración duodenal. Los estudios posteriores del laboratorio de coagulación demostraron que el defecto podía corregirse *in vitro*

con la adición de plasma normal. Hageman murió a los 52 años, al caer de un tren en movimiento y fracturarse la pelvis; durante su inmovilización posterior falleció de repente, encontrándose en la necropsia, de manea por demás paradójica, que la causa de muerte fue una embolia pulmonar masiva.

El factor Fletcher (precalicreína/calicreína) se identificó en una niña de 11 años que iba a ser sometida a adenoidectomía en 1965. Los estudios sistemáticos de coagulación resultaron muy anormales, estudiándose después a tres de sus hermanos, quienes mostraron resultados igualmente alterados, mismos que se corregían *in vitro* con la adición de plasma normal; sin embargo, ninguno de los niños padecía una tendencia hemorrágica.

El factor Fitzgerald (cininógeno de alto peso molecular) fue nombrado después de identificarse su ausencia en Allen Fitzgerald, quien había sido herido por un disparo de escopeta, en 1975; antes de someterse a cirugía, su tiempo de tromboplastina parcial activado resultó ser de 300 segundos (s), comparado con 29 s del control. Luego se estableció que dicho factor era el mismo que el cininógeno de alto peso molecular. Los factores Hageman, Fletcher y Fitzgerald fueron entonces clasificados como "factores de contacto".

Después, el antecedente tromboplástico o de la tromboplastina del plasma se denominó factor XI, y el factor estabilizador de la fibrina o del coágulo, factor XIII, en 1963; luego de esta fecha, ningún factor de la coagulación se volvió a designar con un número romano.

BIBLIOGRAFÍA

- Giangrande PL.** Six characters in search of an author: the history of the nomenclature of coagulation factors. *Br J Haematol*, 2003;121:703-712.
- Macfarlane RG.** An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its functions as a biochemical amplifier. *Nature*, 1964;202:498-499.
- Ratnoff OD.** Why do people bleed? En: Wintrobe MM (ed.). *Blood, pure and eloquent*. New York: McGraw-Hill, 1980;601-657.
- Rosner F.** Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Int Med*, 1969;70:833.
- Rossi EC.** Comments on the early history of hemostasis. *Med Clin North*, 1972;56:9-16.
- Tocantis L.** Historical notes on blood platelets. *Blood*, 1948;3:73.

Fisiología de la coagulación I. Función plaquetaria

29

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

● Concepto

Hay en la sangre un conjunto de células y proteínas que interactúan con la pared vascular. Cuando ocurre una lesión en un vaso sanguíneo, estos elementos se activan y provocan la transformación de la sangre desde su estado líquido a una sustancia sólida (el coágulo), que se deposita dentro y alrededor de la pared vascular, actuando como tapón (hemostasia).

Si en lugar de haber una lesión en el vaso se produce una fisura, una grieta o una alteración rugosa en la parte interna de su pared, se desencadenarán y activarán los mismos mecanismos y se producirá la misma masa sólida, pero en esta ocasión en el interior del vaso (trombosis).

En el mecanismo de coagulación, se distingue una fase celular, de acción rápida, que actúa de manera primordial en los vasos sanguíneos de alta velocidad (arterias), en tanto que existe una fase plasmática, que se genera lentamente y que requiere tiempo para su total establecimiento y se observa en los vasos sanguíneos de baja velocidad (venas).

Los mecanismos celulares y los plasmáticos se imbrican y se potencian mutuamente; a su vez, los productos que van formándose activan a los elementos que circulan inertes, realizándose una amplificación exponencial de estos procesos. Al ponerse en marcha la coagulación en alguna parte de nuestro organismo y si no hubiera un mecanismo de control de la misma, podría llegar a producirse la total oclusión del aparato circulatorio. Por ello, existen procesos antagónicos, celulares y plasmáticos, que son activados por los productos de la hemostasia y que limitan la coagulación al lugar donde ésta se ha iniciado.

Así, la hemostasia, tal como la entendemos actualmente, es el resultado final de un fino balance entre mecanismos que intentan taponar las heridas vasculares y mecanismos limitantes de los anteriores. Todos los mecanismos que integran la hemostasia tienen como propósito preservar la integridad de los vasos, sellando cualquier rotura que pueda aparecer.

En condiciones fisiológicas, la sangre se mantiene en estado líquido y circula por un amplio sistema tubular conocido como sistema vascular. A la prevención de una hemorragia espontánea y al control de una hemorragia de origen traumático se les denomina hemostasia.

El mecanismo hemostático se define como un sistema primario de defensa del organismo, que tiene como principal función la de mantener la integridad vascular y al mismo tiempo evitar la pérdida de sangre al exterior. Este mecanismo puede ser desencadenado por una serie de circunstancias diferentes que tienen en común la generación de trombina y la formación de un coágulo estable e insoluble. Consta de cinco fases: vascular, plaquetaria, plasmática (mecanismo de coagulación en sí), fibrinolítica (o sistema fibrinolítico) y fase de control, que se encuentran estrechamente relacionadas y que, en condiciones fisiológicas, son prácticamente indivisibles; sin embargo, para fines de enseñanza, se ha convenido separarlos para entender su complejidad.

La finalidad de la hemostasia es la producción de trombina, la cual convierte el fibrinógeno en fibrina, realizándose este proceso en dos etapas bien diferenciadas, aunque imbricadas entre ellas:

1. **Fase celular:** comprende la fase vascular y la plaquetaria y en ella intervienen las células de la sangre, sobre todo las plaquetas y los elementos estructurales de la pared de los vasos.
2. **Fase plasmática:** abarca al resto de las fases y en ella intervienen las proteínas transportadas por el plasma, que comúnmente se les denomina factores de la coagulación.

La primera fase o celular es rápida, en tanto que la plasmática o coagulativa es lenta. Este concepto es muy importante para comprender la participación de cada uno de estos mecanismos dentro de las distintas partes en que está dividido el árbol circulatorio, en el que existen zonas de alta velocidad y zonas donde la sangre fluye lentamente, o hasta llegar a estancarse.

Para comprender los mecanismos de la hemostasia se separan las fases que la integran, pero hay que tener siempre presente dos conceptos:

- El primero es que siempre, cualesquiera que sea el lugar donde la hemostasia tenga lugar, participarán todas las fases.

- El segundo es que la hemostasia se produce por la interacción de células con múltiples proteínas, y que la activación de una sola de ellas es capaz de generar el producto final, la trombina.

La naturaleza siempre nos proporciona ejemplos de activación de la hemostasia a distintos niveles, como la mordedura de algunas serpientes que activa proteínas concretas de la coagulación, desencadenando la trombosis, o las sanguijuelas que producen una sustancia (hirudina) que neutraliza la trombina y provoca hemorragias. Las fases de la hemostasia se encuentran tan imbricadas que pretender detectar el primer factor desencadenante, en ocasiones se hace imposible.

En conclusión, la hemostasia no es un proceso que tenga un inicio y un resultado final, sino más bien posee múltiples posibilidades de inicio, aunque sólo tiene un resultado último: la formación de un coágulo.

Fase vascular

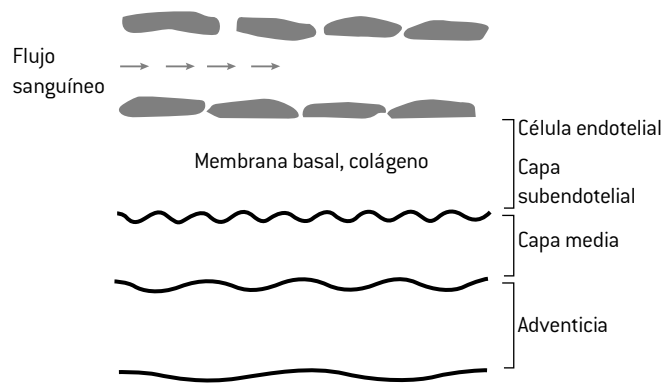
El aparato circulatorio está formado por una serie de componentes por donde circula la sangre; se divide en:

- **Sistema arterial:** se caracteriza por su alta velocidad, lo que produce un mínimo tiempo de tránsito, alta presión, un movimiento rítmico y constante de la sangre y un flujo casi laminar.
- **Sistema venoso:** caracterizado por baja velocidad, produce un moderado a lento tiempo de tránsito, presión intermedia (depende del nivel en relación con el corazón); la sangre puede hallarse detenida, siendo su flujo menos laminar.
- **Microcirculación:** se caracteriza por baja velocidad, con largo tiempo de tránsito, baja presión, flujo constante; se desconoce la forma del flujo a este nivel.
- **Cámaras cardiacas:** en situaciones normales asemeja el sistema arterial, pero cuando hay obstrucción a su vaciado se producen turbulencias del flujo sanguíneo, disminuyendo el tiempo de tránsito de la sangre a su través.

Los vasos sanguíneos están distribuidos a lo largo de todo el organismo. Están formados por una serie de estructuras, de las cuales las más importantes, desde el punto de vista hemostático, son la célula endotelial, la membrana basal o "subendotelial" y la capa muscular (fig. 29-1).

El endotelio vascular está constituido por una monocapa de células endoteliales que "tapizan" todo el árbol vascular. Tiene una serie de funciones, entre ellas la síntesis de factores que regulan la interacción de la pared vascular con los componentes plasmáticos, como el factor von Willebrand (VIII:vWF), el colágeno, etc.; sin embargo, la principal función del endotelio es evitar la trombosis intravascular. Esto se logra gracias a que:

- Sintetiza proteoglicanos, principalmente sulfato de heparán, que es fuertemente anticoagulante.



● **Figura 29-1**
Estructura de los vasos sanguíneos.

- La síntesis y liberación de prostaciclina (PGI₂) es un derivado del ácido araquidónico fuertemente vasodilatador y antiagregante plaquetario.
- La producción de una proteína, la trombomodulina, interviene en la inactivación de los factores V y VIII de la coagulación a través de la proteína C activada.

La membrana basal es una estructura que sirve de soporte para las células endoteliales y está formada por fibras de colágeno, proteoglicanos, como el sulfato de dermatán y heparán y tejido conjuntivo.

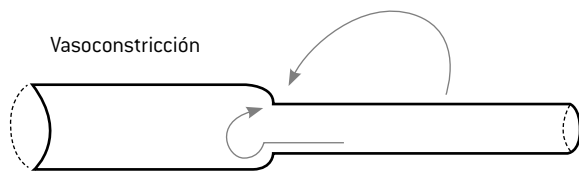
Por último se encuentra la capa muscular formada por músculo liso, cuya principal función es la contracción vascular para el control del flujo de la sangre y la presión arterial.

La participación del sistema vascular en la hemostasia parece estar restringida a una vasoconstricción inmediata posterior a la lesión vascular. Las arterias pequeñas y las venas tienen una capa muscular que les permite contraerse rápida y fuertemente. Por otro lado, los capilares no tienen esta capa muscular, pero existe un esfínter "precapilar" que al contraerse disminuye el flujo sanguíneo y se controla la hemorragia.

Lo que inicia y mantiene la vasoconstricción es poco entendido. Hay dos tipos de respuesta a una lesión vascular: neurógena y miógena. La primera es una respuesta refleja que depende primordialmente de los nervios que inervan la pared vascular, y dura 10 a 30 segundos (s). La segunda es mediada por un impulso miógeno local que puede durar hasta una hora. Al parecer, este reflejo muscular es mediado por sustancias vasoactivas, como la serotonina, la bradicinina, y otros factores liberados durante el proceso de coagulación.

Vasoconstricción refleja

Su existencia es fácil de poner de manifiesto. Todos hemos experimentado que después de un pinchazo difícilmente reconocemos el lugar de la incisión; sentimos el dolor, pero somos incapaces de identificar su situación. A los 10 s aproximadamente aparecen las primeras gotas de sangre. Durante este periodo se ha producido una vasoconstricción refleja de la microcirculación (fig. 29-2).



● **Figura 29-2**
Vasoconstricción.

Así, tras una lesión de un vaso, se desencadena un reflejo que localmente provoca su constricción o la disminución de flujo por constricción de los vasos.

Este mecanismo tiene dos finalidades: evitar la pérdida de sangre a través de la herida, y provocar variaciones en la velocidad y tipo de flujo sanguíneo que permitan que actúe la fase plaquetaria.

Hay dos tipos de inervación de la microcirculación con capacidad vasoconstrictora: las fibras simpáticas y la inervación sensitivomotora.

La estimulación de ambas provoca, por vía refleja, la liberación de sustancias con actividad vasoconstrictora: la noradrenalina, la adrenalina, la bradicinina, etcétera.

Se conoce poco sobre este mecanismo en su vertiente hemostática, aunque estamos seguros que posee una gran preponderancia en la producción de trombosis.

Por otro lado, la lesión del endotelio vascular activa directamente los otros componentes del mecanismo hemostático:

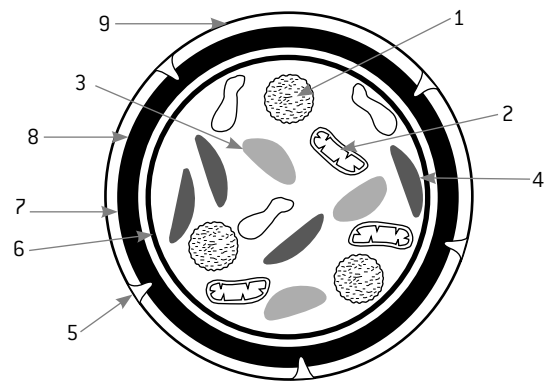
- Al exponerse la membrana subendotelial, las plaquetas se adhieren de inmediato y después se agregan.
- La coagulación se inicia a través de las vías intrínseca y extrínseca.
- El mecanismo fibrinolítico se activa al liberarse el activador tisular del plasminógeno que se encuentra dentro de la célula endotelial.

Fase plaquetaria

La hemostasia normal requiere que las plaquetas estén presentes en un número adecuado y que sean capaces de llevar a cabo todas sus funciones. Anormalidades en el número o función pueden terminar en fenómenos hemorrágicos, trombóticos, o ambos. Para poder entender el papel de la plaqueta en la hemostasia, primero estudiaremos su estructura y función y luego veremos su participación en la formación de un coágulo.

Estructura plaquetaria

La plaqueta circula en la sangre en forma de un fragmento celular, anuclear, de 3 a 4 μm de diámetro y con un volumen de 7 a 10 fl. Vistas en el microscopio óptico con una tinción de Wright, son los elementos formes más pequeños de la sangre y suelen mostrar una fina granulación. Cuando se ven con un microscopio electrónico, se pueden definir en su interior una zona periférica (compuesta por la membrana celular, la capa externa y la "submembrana"), una zona de gel-sol ("citoplasma") y una zona de organelos (fig. 29-3).



- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. Gránulos densos | 6. Sistema tubular cerrado |
| 2. Mitocondrias | 7. Microtúbulos |
| 3. Gránulos de glucógeno | 8. Microfilamentos |
| 4. Gránulos α | 9. Membrana celular |
| 5. Sistema tubular abierto | |

● **Figura 29-3**
Estructura de la plaqueta.

La membrana celular, al igual que todas las membranas de las células del organismo, está compuesta por una doble capa de fosfolípidos en la que se encuentran incrustados colesterol, glucolípidos y proteínas. Los fosfolípidos son importantes para la función de la plaqueta, ya que le proporcionan una carga eléctrica negativa, lo cual es primordial durante su activación; además, son la fuente del ácido araquidónico que es el precursor de las prostaglandinas y el tromboxano.

La capa externa de la plaqueta está compuesta por varios elementos, que incluyen porciones ricas en carbohidratos, mucopolisacáridos (glicoproteínas) y proteínas plasmáticas adsortas. Todo esto contribuye junto con los fosfolípidos a mantener esa carga negativa mencionada.

Las proteínas y glicoproteínas de la membrana plaquetaria han sido ampliamente estudiadas y se han descrito al menos nueve proteínas separadas; aquí se revisan sólo las más importantes.

La glicoproteína Ib (GpIb) es especialmente rica en ácido siálico y se le han encontrado varias funciones:

- Como receptor para el factor von Willebrand, cuando las plaquetas son estimuladas con ristocetina.
- Como receptor para la trombina.
- Como receptor para los anticuerpos dependientes de fármacos.
- Como receptor de complejos inmunes.

Las glicoproteínas IIb y III (GpIIb, III) se pueden mencionar juntas, ya que parecen estar interrelacionadas como un complejo dependiente de calcio en la membrana. Ambas han sido implicadas como determinantes en el receptor para el fibrinógeno en las plaquetas, para el factor von Willebrand, cuando las plaquetas son estimuladas con ADP y trombina

pero no ristocetina, y como las proteínas en donde algunos de los antígenos plaquetarios se expresan.

Zona gel-sol

Uno de los hechos más importantes en la fisiología de la plaqueta es su capacidad para cambiar de forma de un disco aplanado a una esfera con prolongaciones. El mantenimiento de la forma de disco, así como el cambio de la forma esférica está controlado por el "citoesqueleto". Éste está compuesto por: 1) las proteínas contráctiles actina y miosina y 2) la proteína participante en la formación de los microtúbulos, la tubulina. La actina es la más abundante de éstas y representa casi el 20% de las proteínas totales. Está formada por dos cadenas proteínicas y puede existir en dos formas: una monomérica (globular) y una filamentosa o polimerizada, que se encuentran en un estricto equilibrio. La miosina plaquetaria está formada por seis cadenas polipeptídicas que se entremezclan con las cadenas de actina por medio de puentes de ATP (fig. 29-4).

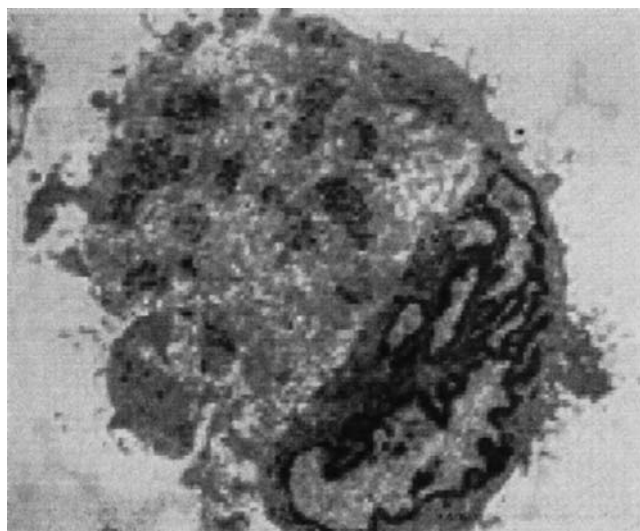
La plaqueta tiene una banda circunferencial de microtúbulos formados por la tubulina que sirven de esqueleto para mantener la forma de la plaqueta.

Zona de organelos

En el interior de la plaqueta se encuentra una serie de organelos que se han subdividido en gránulos α , cuerpos densos, lisosomas y mitocondrias. Además, se halla un aparato de Golgi y algo parecido al retículo sarcoplásmico del músculo liso.

Los gránulos α son los más abundantes y contienen una serie de proteínas que son liberadas al ser estimulada la plaqueta. Entre las proteínas más importantes de dichos gránulos se encuentran:

- El factor 4 plaquetario (PF4) y la betatromboglobulina que tienen una acción antiheparina.



● **Figura 29-4**
Microfotografía de una plaqueta.

- Factores miogénicos y de crecimiento que actúan sobre músculo liso, fibroblastos y células gliales, y se han implicado en la cicatrización de las lesiones vasculares y en la génesis de la arterioesclerosis.
- Fibronectina, una proteína que interviene en la adhesión plaquetaria.
- Trombospondina, con un papel importante en la generación de la trombina en la pared plaquetaria.

Los cuerpos densos contienen grandes concentraciones de ADP, ATP, serotonina y calcio; estas sustancias, al ser liberadas, intervienen en la agregación plaquetaria.

Fisiología plaquetaria

Las plaquetas son producidas por la fragmentación del citoplasma del megacariocito. Su proceso de maduración se lleva cuatro a cinco días y su vida media en la circulación es de nueve a 11 días. Hay clara evidencia que indica que su producción está regulada por una proteína llamada "trombopoyetina" por un mecanismo de retroalimentación negativa.

Durante su activación, la plaqueta sufre una serie de cambios que terminan con la formación de un trombo plaquetario:

- Adhesión al endotelio vascular.
- Cambio de forma.
- Síntesis de prostaglandinas y tromboxano y liberación del contenido de los gránulos.
- Agregación (fig. 29-5).

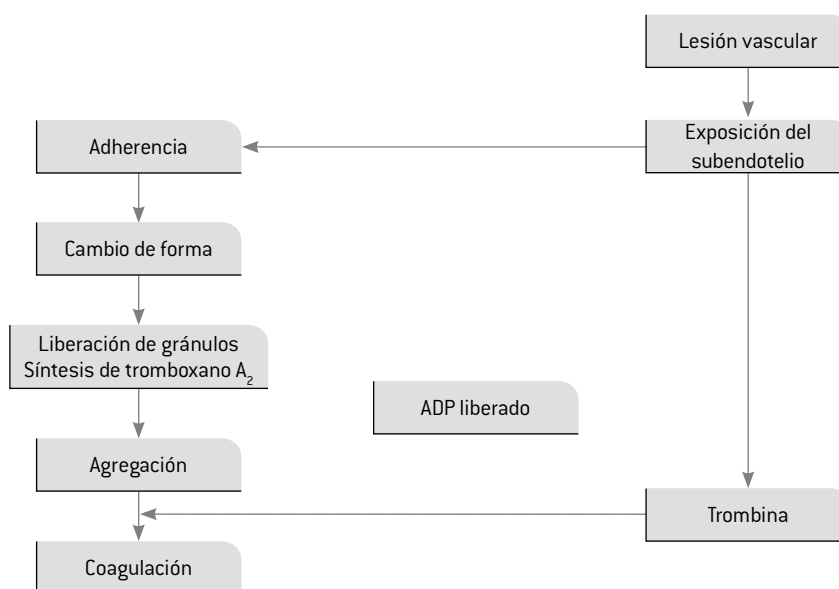
Adhesión plaquetaria

Una de las propiedades de la plaqueta es su capacidad para adherirse a una serie de superficies diferentes. Aunque se ha propuesto un mecanismo unitario para este fenómeno, se piensa que deben existir cuando menos dos mecanismos:

- Uno que sucede *in vitro*, que depende de que los receptores para el fibrinógeno se encuentren intactos, del fibrinógeno exógeno y del calcio.
- Otro que se da *in vivo*, que se produce al adherirse la plaqueta a la colágena que es independiente del fibrinógeno y del calcio.

La hemostasia se inicia al adherirse el factor von Willebrand a la colágena expuesta en la herida de la pared vascular. Este factor es una molécula que circula en el plasma, compuesto por múltiples agregados de unidades idénticas, lo que le confiere un gran peso molecular y una gran heterogeneidad. Se localiza en el interior de la célula endotelial (que lo produce) y también es transportado por las plaquetas (en este caso es del tipo producido por los megacariocitos). El factor von Willebrand posee una peculiaridad, y es que cada una de las subunidades que lo integran se halla asociado a una molécula del factor VIII de la coagulación.

Las moléculas del factor von Willebrand tienen la propiedad de adherirse por un lado a la colágena del subendotelio y por



● **Figura 29-5**

Secuencia de la activación plaquetaria.

el otro a unos receptores que existen en la membrana de las plaquetas, denominados glicoproteína I.

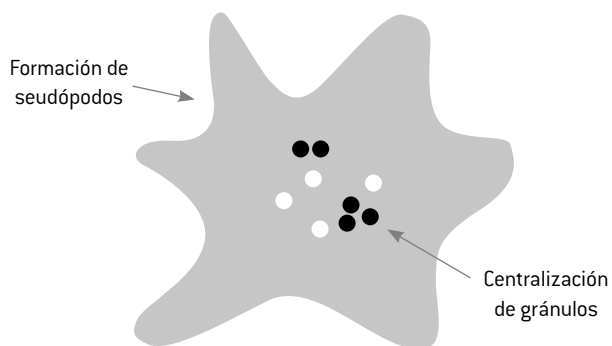
Al parecer, el metabolismo del ácido araquidónico no interviene en la adhesión plaquetaria, aunque se ha demostrado que concentraciones altas de prostaciclina (PGI_2) inhiben la adhesión plaquetaria.

Cambio de forma

Uno de los hechos más importantes en la fisiología de la plaqueta es su capacidad para cambiar de forma de un disco aplanado a una esfera con prolongaciones.

Las plaquetas adheridas al colágeno del subendotelio cambian de forma mediante un mecanismo dependiente de energía (fundamentalmente ADP) que es desencadenado al exponerse la colágena del subendotelio (fig. 29-6).

En este cambio de forma, participan los componentes tubulares, en particular del sistema de túbulos cerrado o externo y los componentes de actina del mismo sistema.



● **Figura 29-6**

Aparición de pseudópodos en la plaqueta.

Reacción de liberación

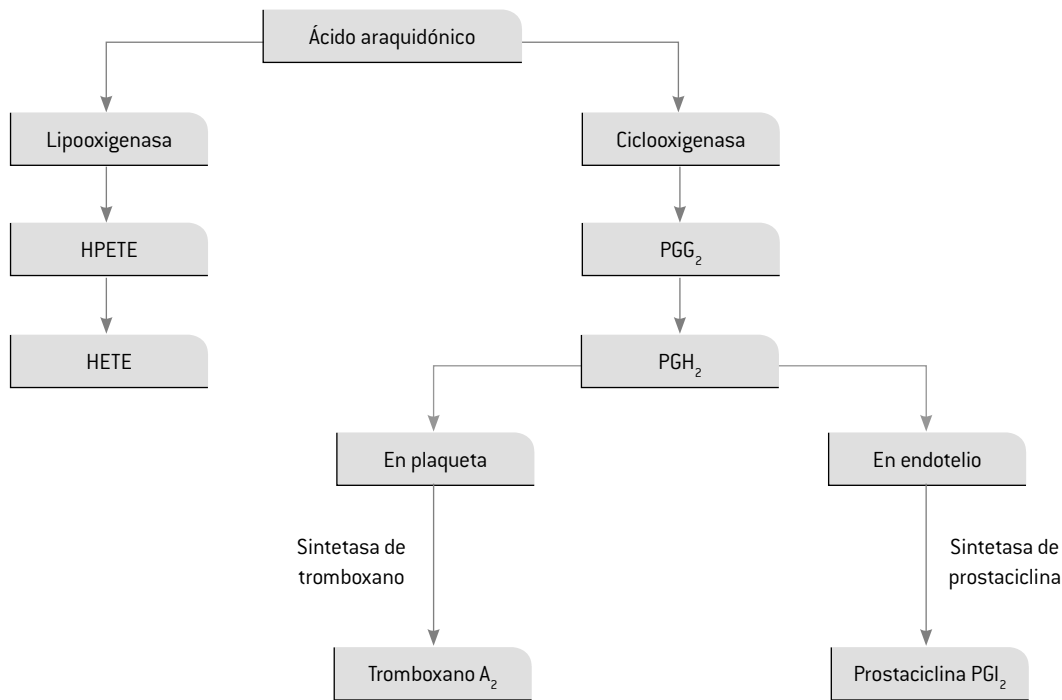
Es un proceso secretor en donde las sustancias almacenadas en los gránulos de las plaquetas se excretan al exterior. Esta liberación es inducida por trombina, ADP, adrenalina y la membrana subendotelial.

El mecanismo de liberación envuelve varias glicoproteínas de la superficie plaquetaria. La unión de estos agonistas inicia la formación de intermediarios que activan el aparato contráctil y generan la liberación del tromboxano A_2 , el cual moviliza calcio de los sitios de depósito. Aparentemente, el calcio movilizado es el medidor final de la liberación de los gránulos y de la agregación plaquetaria (fig. 29-7).

Agregación plaquetaria

La destrucción vascular induce no sólo la adhesión de la plaqueta sino también una serie de reacciones interdependientes que incluyen: la liberación del contenido de los gránulos, la formación de pequeñas cantidades de trombina y la producción del tromboxano A_2 de los fosfolípidos de la membrana. El mecanismo de agregación está fundamentado en una mezcla de las cinco reacciones plaquetarias fundamentales, estas son: cambio de forma, exposición de los receptores al fibrinógeno, exposición del receptor para el factor von Willebrand, liberación del ácido araquidónico y liberación del contenido granular.

El cambio de forma es una reacción dependiente de energía que consiste en una transformación esférica de la plaqueta con la aparición de pequeños pseudópodos que se proyectan desde la superficie. Este cambio de forma está condicionado por la polimerización de las fibras de actina. El papel fisiológico de esta reacción no se conoce, pero se piensa que aumenta la superficie de contacto y disminuye la repulsión electrostática entre las partículas formes. Esencialmente, todos



● **Figura 29-7**

Generación del tromboxano A_2 .

los agregantes pueden estimular la liberación del ácido araquidónico de la superficie plaquetaria. Éste es generado por la enzima fosfolipasa C y, una vez libre, es transformado a los endoperóxidos cíclicos al tromboxano A_2 , el cual es un agente fuertemente agregante e induce la liberación del contenido de los gránulos de la plaqueta.

En el proceso de agregación plaquetaria se distinguen dos fases:

- La primera, que depende de la exposición de los receptores de la membrana para el fibrinógeno y el factor von Willebrand y es independiente de la liberación del tromboxano A_2 .
- La segunda, que requiere la presencia del tromboxano A_2 y la liberación del contenido de los gránulos de la plaqueta.

Papel de la plaqueta en la hemostasia

Con lo antes expuesto, se puede concluir que la plaqueta cuando menos interviene en dos situaciones diferentes en el mecanismo hemostático:

- Forma un trombo hemostático en el sitio de la lesión vascular.
- Provee una actividad procoagulante que incluye fosfolípidos para la formación de la fibrina.

Formación del trombo plaquetario

Se encuentran varios pasos interrelacionados. En los primeros segundos posteriores a la lesión vascular y de manera simultánea con la vasoconstricción, las plaquetas se adhieren al endotelio lesionado. En condiciones fisiológicas, la plaqueta no se adhiere al endotelio. La razón exacta de por qué no lo hace no se conoce, pero se ha mencionado que un potente inhibidor plaquetario, la prostaciclina (PGI_2) producida por el endotelio vascular puede ser la causa; por otro lado, la carga eléctrica negativa que se encuentra en la superficie de la plaqueta y la célula endotelial puede estar implícita. Una vez adheridas las plaquetas, cambian de forma, liberan el contenido de sus gránulos y por último se agregan formando el trombo plaquetario o primario.

Formación de la fibrina

Ha sido ampliamente reconocido que además de la formación del trombo primario, la plaqueta interviene en la coagulación de la sangre. Ellas proveen una actividad procoagulante conocida como el factor 3 plaquetario (PF3). Esta actividad se ha atribuido a las glicoproteínas de la membrana y se activa cuando se agrega la plaqueta.

El PF3 interviene en cuando menos dos pasos de la coagulación:

- Activación del factor X.
- Conversión de la protrombina en trombina.

BIBLIOGRAFÍA

- Calverley D, Maness LJ.** Platelet function in hemostasis and thrombosis. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;651.
- Colman RW, George JN.** Overview of platelet structure and function. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;381.
- Davie E, Ratnoff O.** Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*, 1964;145:1310-1312.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Platelets, blood coagulation and haemostasis. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). *Essential haematology*. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;236.
- Laffan MA.** Investigation of haemostasis. En: Lewis SM, Bain BJ, Bates L (eds.). *Dacie and Lewis Practical haematology*. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;339.
- Parise LV, Smyth SS, Shet AS, Collier BS.** Platelet morphology, biochemistry and function. En: Beutler E, Lichtman MA, Kipps TL (eds.). *Williams' Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1587-1663.
- Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M.** Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. En: Beutler E, Lichtman MA, Collier B, Kipps TL (eds.). *Williams' Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1665-1693.

Fisiología de la coagulación II. Fases plasmática y fibrinolítica

30

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

● Fase plasmática

La coagulación de la sangre es el resultado final de una serie de reacciones complejas que abarcan proteínas plasmáticas llamadas factores de coagulación (cuadro 30-1).

Las proteínas plasmáticas que actúan en la hemostasia son de tres tipos:

- **Proteínas estructurales:** son aquellas cuya misión consiste en modificarse o no a fin de contraer la estructura; así, pertenecen a este grupo el fibrinógeno, el factor von Willebrand y el factor tisular.
- **Cimógenos:** son proteínas que circulan en estado inerte, pero que necesitan de otra proteína que las active, y en estas condiciones pueden activar a su vez a otra. Es decir, una proteína activada actúa sobre los factores

inactivos, exponiéndoles el centro activo que permite que activen a su vez a otro factor en estado inactivo. Se les denomina también proteasas de serina, porque el centro activo es un grupo serina. Los factores activados se acompañan de una letra "a". Aquí debemos recordar que, aunque en condiciones fisiológicas, casi todas estas proteínas circulan inactivas, un pequeño porcentaje de moléculas se halla naturalmente activado. Un ejemplo de estas proteínas es el factor II o protrombina, que por acción del factor Xa (X activado) se convierte en factor IIa, también llamado trombina. Pertenecen a este grupo los factores XII, XI, X, IX, VII, II, XIII y proteína C.

- **Cofactores:** son proteínas que tienen como misión permitir que una proteína pueda actuar sobre otra. Estas proteínas pueden hallarse activadas o no; así por ejemplo,

● Cuadro 30-1

Características generales de los factores de coagulación

Factor	Peso molecular [daltons]	Actividad funcional	Vida media biológica	Sitio de producción	Dependencia de vitamina K	Concentración en plasma
Fibrinógeno	340 000		90 h	Hígado	No	200-400 mg/dl
Protrombina	72 000	Proteasa de serina	60 h	Hígado	Sí	10-15 mg/dl
Factor V	330 000	Cofactor	12-36 h	Hígado	No	0.5-1.0 mg/dl
Factor VII	48 000	Proteasa de serina	4-6 h	Hígado	Sí	0.1 mg/dl
Factor VIII:C	70-240 000	Cofactor	12 h	Hígado [?]	No	1-2 mg/dl
Factor IX	57 000	Proteasa de serina	20 h	Hígado	Sí	µg/dl
Factor X	58 000	Proteasa de serina	24 h	Hígado	Sí	0.75 mg/dl
Factor XI	160 000	Proteasa de serina	40 h	Hígado	No	1.2 mg/dl
Factor XII	80 000	Proteasa de serina	48-52 h	Hígado	No	0.4 mg/dl
Precalcireína	80 000	Proteasa de serina	48-52 h	Hígado	No	0.29 mg/dl
Cimógeno de alto peso molecular	120 000	Cofactor	6.5 días	Hígado	No	0.70 mg/dl
Factor XIII	320 000	Transglutaminasa	3-5 días	Hígado	No	2.5 mg/dl
Antitrombina III	68 000	Inhibidor de proteasas	2.5 días	Hígado	Sí	4 mg/dl
Proteína C	62 000	Proteasa de serina	8-12 h	Hígado	Sí	4-5 µg/dl

el factor VIII para que ayude a que el factor IX activado (factor IXa) active al X, es necesario que se encuentre en su forma activa (factor VIIIa); en otros, no se ha demostrado, por ejemplo la proteína S. También es posible que un cimógeno, en su forma activa actúe de cofactor de otra reacción de la coagulación, como sucede con el factor Xa que actúa de manera conjunta con el inhibidor del factor tisular para neutralizar este factor. Pertenecen a este grupo el factor VIII, factor V, proteína S, activador tisular del plasminógeno (tPA), prourocinasa (Pro-UK) y antitrombina III.

También se pueden agrupar a las proteínas de la coagulación sobre la base de otras características:

- Dependientes de vitamina K: son proteínas que, para su correcta producción por el hígado, han necesitado de la vitamina K, la cual les otorga la capacidad de unirse a los fosfolípidos de las paredes celulares a través de puentes de calcio. Esta propiedad se debe a la gammacarboxilización de los residuos de estas moléculas. Pertenecen a este grupo los factores II, VII, IX, X, proteína C y proteína S (fig. 30-1).
- Independientes de vitamina K: son las que no necesitan la vitamina K para su producción, ya que no requieren del calcio para su actuación. Pertenecen a este grupo el resto de factores.

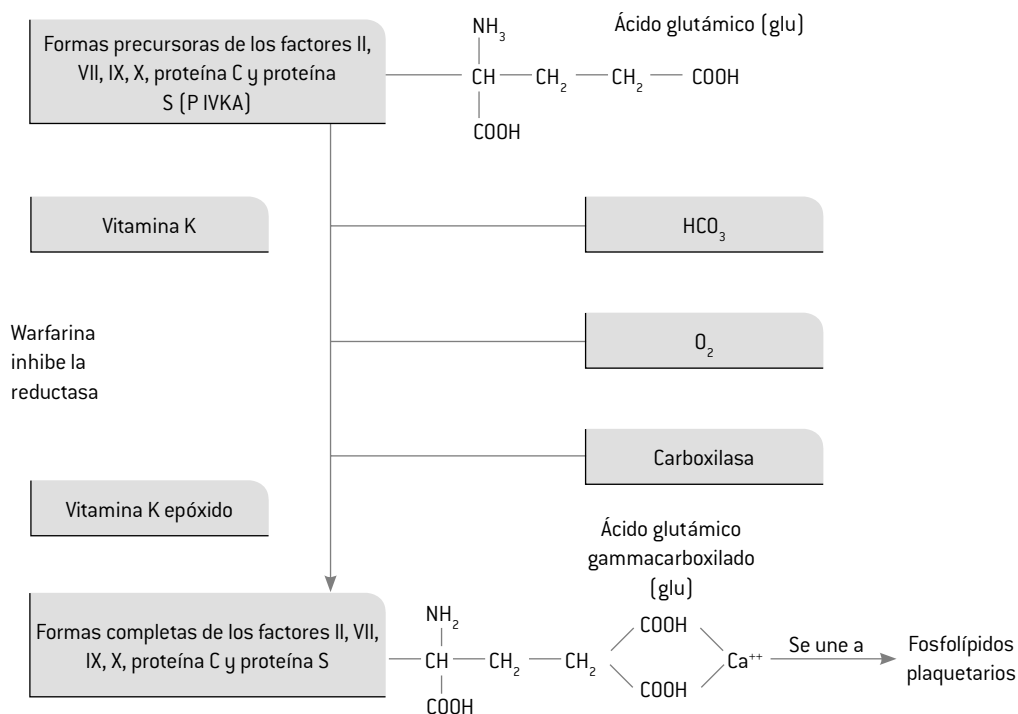
Otra forma de clasificar a los factores que integran la hemostasia es basándose en su labilidad, es decir, la propiedad

de mantener su función cuando se conservan a 4°C: factores lábiles: factor VIII y factor V, y factores estables: el resto.

Hay varias teorías que intentan explicar los mecanismos que conducen a la coagulación de la sangre:

- **Teoría de Seegers:** se abandonó por su complejidad, aunque debemos insistir, en honor a su autor, que casi todos los anticoagulantes naturales que se han puesto de relieve en estos últimos 10 años ya los describió Seegers hace más de 25 años.
- **Teoría de la cascada de Biggs y Douglas:** esta teoría sostenía que las moléculas que integran la coagulación sanguínea circulaban en estado inerte. La coagulación se desencadenaba al actuar una molécula sobre otra y activarla; ésta a su vez activaba a otra, y así sucesivamente se desencadenaba una reacción en cadena, actuando unas sobre otras como los distintos niveles de una cascada, de ahí su nombre. Esta teoría explica los resultados de laboratorio y nos permite aún interpretar los resultados de las pruebas de coagulación más usuales.

Así, en el laboratorio se centrifuga la sangre anticoagulada y se obtiene el plasma; si éste se deja a temperatura ambiente en el tubo de ensayo, se observa que la sangre se coagula al cabo de unos minutos, significando que debía haber algún producto dentro del plasma que activase intrínsecamente la coagulación, o sea, los denominados mecanismos intrínsecos; por otro lado, cuando al plasma obtenido le añadíamos extractos de tejidos, la coagulación se desencadenaba más



● **Figura 30-1**
Metabolismo de la vitamina K.

rápido, esto es, había una coagulación que se desarrollaba por mecanismos extrínsecos a ella misma. Se encontró que unos factores actuaban en la coagulación intrínseca y otros en la extrínseca, existiendo factores comunes a ambas.

- **Teoría del “shunt”:** varios autores, de modo independiente, demostraron que parte del sistema intrínseco podía activarse a partir de activación del sistema extrínseco, por lo que probablemente había un solo mecanismo actuando *in vivo*: el sistema extrínseco. De hecho, más que una nueva teoría era la demostración de un “shunt”.
- **Teoría de los complejos:** esta reciente teoría supone que la coagulación sanguínea tiene lugar por etapas, siempre sobre la superficie de las células, aunque puede haber una activación plasmática lenta. La producción de trombina es el resultado de la producción de varios complejos y su posterior interacción. Cada complejo tiene como finalidad la generación de un factor activado. Hay cuatro complejos definidos por cuatro elementos:

1. Factor en su forma inactiva, que se une a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria mediante enlaces de calcio.
2. Factor precedente activado, también unido a la membrana de la plaqueta por enlaces de calcio.
3. Cofactor, que acelera la activación del factor inactivo por su precedente; mantiene cercanos a ambos.
4. Doble capa de fosfolípidos de la membrana, fundamentalmente plaquetaria. Al activarse las plaquetas, cambia la composición de esta doble capa fosfolipídica. Así, en su capa externa aparecen la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina, que en condiciones de reposo se hallaban en la capa interna. En estos fosfolípidos se ancla el calcio. La aparición en la superficie de estos fosfolípidos, procedentes de las capas profundas, tiene lugar por un mecanismo de emulsión (similar al que se obtiene al realizar una mayonesa), se forman en la membrana microvesículas que exponen ahora en la superficie los lípidos que se encontraban en las capas más internas de la membrana.

Existen, pues, cuatro tipos de complejos:

1. **Complejo tisular:** integrado por el factor tisular como cofactor activante; el factor VIIa como factor activo (unido a la doble capa de fosfolípidos por puentes de calcio, es vitamina K dependiente); la membrana celular sería la de las plaquetas, y el factor inactivo, el factor X, también unido a los fosfolípidos.
2. **Complejo tenaza:** integrado por el factor IX activado, el factor X inactivo (ambos unidos a la doble capa de fosfolípidos); el factor VIIIa sería el cofactor, el cual no está unido por puentes de calcio a los fosfolípidos, pero para actuar necesita ser activado por la trombina (aquí es donde se recuerda que hay de modo natural factores activados).
3. **Complejo protrombinasa:** integrado por el factor X activado, el factor II inactivo (ambos unidos a los fosfolípidos por puentes de calcio) y el factor Va como cofactor (el factor V también se activa por la trombina).

4. **Complejo inhibitor:** integrado por la trombomodulina como cofactor, la proteína S como factor inactivo y la proteína C como factor a activar.

El resultado final de la fase plasmática de la coagulación es la conversión de una proteína soluble, el fibrinógeno, en una insoluble, la fibrina. Esta reacción es catalizada por una enzima, la trombina, generada de la protrombina por dos vías diferentes: la intrínseca, llamada así porque todos los factores se encuentran en la sangre en forma de cimógenos precursores, y la extrínseca que requiere para su activación un factor externo llamado tromboplastina tisular o factor tisular (FIII, TBPL) (fig. 30-2).

Se pueden distinguir tres pasos importantes en la formación de un coágulo:

- Activación del factor X.
- Generación de la trombina.
- Formación y estabilización de la fibrina. Se revisa cada uno de ellos.

Activación del factor X

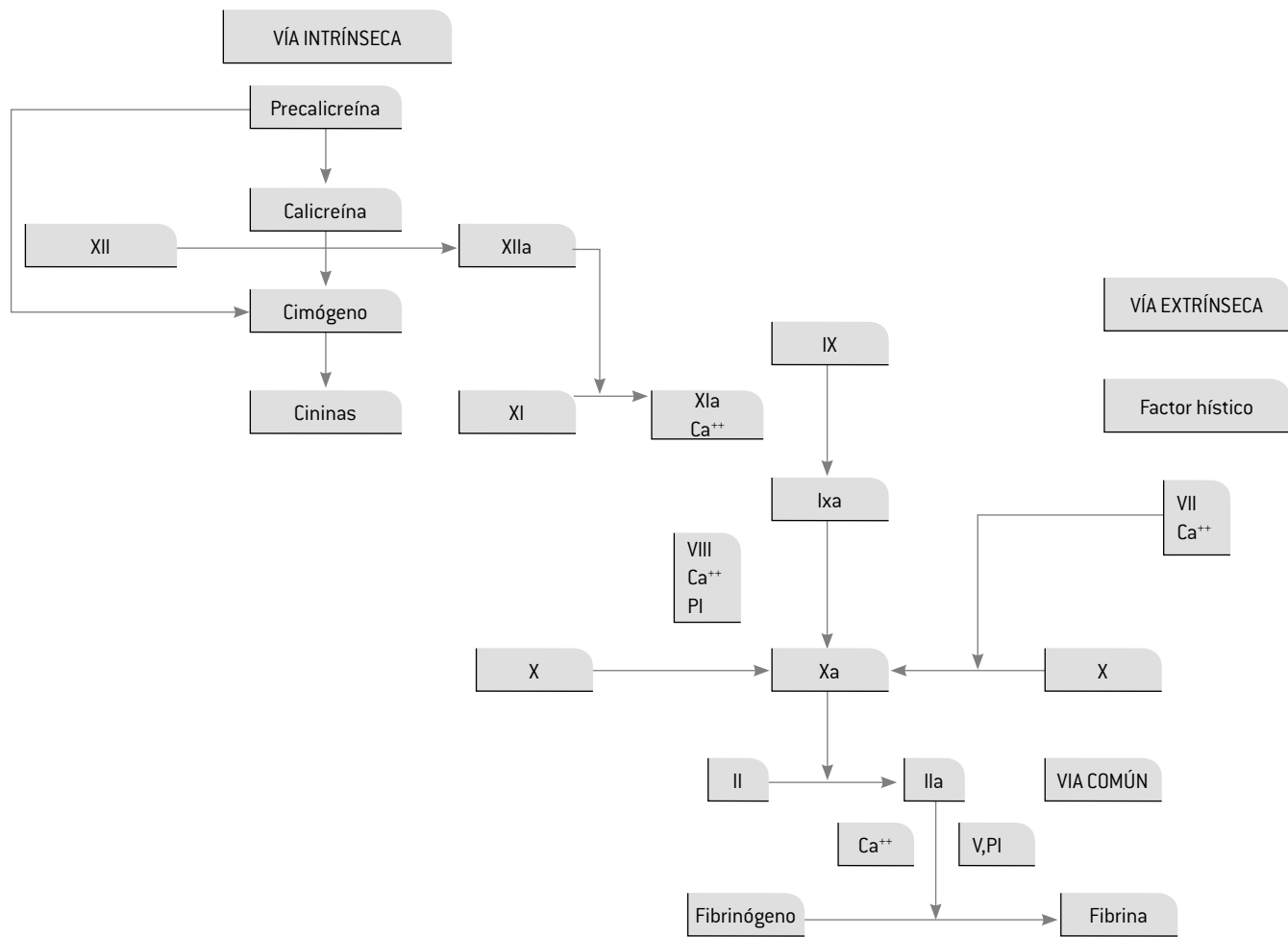
Clásicamente, se describen dos vías de activación del factor X, la extrínseca y la intrínseca, ya mencionadas, que terminan en una vía común que es la activación de dicho factor.

Cuando la sangre es expuesta a extractos tisulares, el factor X es generado rápidamente a través de la vía extrínseca mediante la interacción de una proteína plasmática, el factor VII y una lipoproteína tisular, el factor tisular (tromboplastina tisular, FIII). La tromboplastina tisular (TBPL) existe en todos los tejidos del organismo, pero los que más concentración de ella tienen son el cerebro, el pulmón, la placenta, el hígado, el riñón y en la pared de los grandes vasos. En ellos se encuentra “escondida” en la submembrana y requiere la destrucción de las células para su liberación.

El factor VII es una proteína plasmática producida por el hígado en presencia de la vitamina K. Su vida media es la más corta (6 h) y es el que primero desaparece cuando hay deficiencia de la vitamina K. Su función en la sangre está limitada a la activación del factor X por la vía extrínseca y cuando una lesión vascular libera la TBPL, ésta se une al factor VII y en presencia de calcio forman un complejo que activa el factor X.

El factor X (Stuart) ocupa un lugar primordial en la coagulación, ya que es el sitio de intersección de ambas vías. Es una glicoproteína que depende de la vitamina K y se sintetiza en el hígado.

La vía intrínseca se activa por el contacto de la sangre con una superficie extraña o que tiene carga eléctrica negativa. Requiere de la participación de seis factores coagulantes: XII (Hageman), XI (antecedente trombolástico del plasma), precalicreína (Fletcher), cimógeno de alto peso molecular (Fitzgerald), IX (Christmas) y VIII (antihemofílico). Los pasos iniciales se llaman fase de contacto, pues se disparan por el contacto con una superficie.



● **Figura 30-2**
Mecanismo de coagulación.

El sistema activador de contacto está constituido por cuatro proteínas plasmáticas: el factor XII, el factor XI, precalicerina y cimógeno de alto peso molecular. Este sistema tiene varias cosas en común:

- Las reacciones entre estas proteínas no requieren de los iones calcio.
- Todas estas sustancias pueden ser adsortas en ciertas superficies.
- Este sistema puede activar, además de la coagulación, el sistema del complemento, la generación de cininas y al sistema fibrinolítico.

Todos los agentes que inician la fase de contacto están cargados negativamente; el vidrio, el caolín, el celite, el dextrán y el ácido elálgico son algunas de las sustancias que participan en la activación de esta fase. Además, hay otros activadores biológicos, como la grasa, la membrana basal, la colágena y las endotoxinas.

La fase de contacto se inicia con la activación del factor XII que, a su vez, en presencia de la precalicerina y el cimó-

geno de alto peso molecular actuando como cofactores, activan el factor XI. El factor XIa (activado) actúa sobre el factor IX y lo activa. Este factor es una glicoproteína sintetizada en el hígado en presencia de vitamina K. El factor IXa, en presencia de calcio, fosfolípidos y el factor VIII activan el factor X y continúan con la vía común. El VIII ocupa un papel importante en la hemostasia: una actividad procoagulante en la vía intrínseca y un papel en la hemostasia primaria. Es una proteína de más de un millón de peso molecular formada por dos subunidades: el factor antihemofílico o actividad procoagulante (VIII:C) y el factor von Willebrand (VIII:vWF) también llamado cofactor de ristocetina. La síntesis del factor VIII:C no se conoce, en tanto que el VIII:vWF es sintetizado en la pared de los vasos (célula endotelial) y en los megacariocitos.

Recientemente se han descrito interacciones entre las dos vías. Se ha demostrado que el factor XIIa puede activar el factor VII y aumentar la generación del Xa; por otro lado, el IX puede ser activado por el complejo factor VII-TBPL-calcio. La importancia fisiológica de estas interacciones aún no está establecida.

Generación de la trombina

La trombina se genera durante la coagulación por la activación de su precursor inactivo, la protrombina. Ésta es una glicoproteína sintetizada en el hígado en presencia de la vitamina K. La conversión de la protrombina en trombina es mediada por la acción del factor Xa. Aunque la acción de este factor sobre la protrombina es específica, su velocidad de activación es lenta; sin embargo, ésta se incrementa en cientos de veces por la presencia del factor V (proacelerina), fosfolípidos (PF3) y calcio; a la unión de estos factores Xa, V, PF3 y calcio se le ha llamado complejo protrombinasa.

El factor V es un cofactor que circula en la sangre y se produce en el hígado. La trombina es una proteasa de serina, dependiente de la vitamina K para su síntesis en el hígado que tiene varias acciones. Su principal función es la degradación del fibrinógeno para convertirlo en fibrina; también activa a los factores XIII, V, VIII y a la proteína C; induce, además, agregación plaquetaria.

A medida que se forma trombina, los mecanismos de la coagulación se amplifican, produciéndose más trombina cuya finalidad ahora le permite realizar más funciones.

- **Conversión del fibrinógeno en fibrina:** es ésta su principal función y la culminación de los procesos de la hemostasia.
- **Circunscripción del proceso hemostático:** el exceso de trombina (protrombina activada) que se produce debe desactivarse, para ser neutralizada. Este mecanismo lo realiza la trombomodulina, una molécula que se halla en la superficie del endotelio, que internaliza la trombina y este complejo activa a la proteína C adherida sobre el endotelio, convirtiéndose en uno de los más importantes anticoagulantes naturales que existen.
- **Estimulación de sustancias antiagregantes por el endotelio:** la trombina se adhiere a receptores endoteliales que estimularán, si la célula endotelial se halla intacta, la producción de sustancias con actividad antiagregante, siendo la más conocida la prostaglandina I₂ o prostaciclina (PGI₂).
- **Activación de los factores contacto:** la trombina activa a los factores denominados contacto (factores XII y XI), los cuales amplifican por un lado el proceso hemostático-trombótico al activar directamente el factor IX, aún en fase líquida, pero por el otro el factor XII potencia la limitación de la hemostasia-trombosis al circunscribir el proceso, activando de manera directa la fibrinolisis.

Formación de la fibrina

Una vez generada la trombina, ésta actúa sobre el fibrinógeno para formar, por último, un coágulo. El fibrinógeno es una proteína con 300 000 daltons de peso molecular, sintetizada en el hígado y circula en la sangre en una concentración de 200 a 400 mg/dl. Es un dímero formado por tres pares de cadenas polipeptídicas llamadas A α , B β y γ unidas por puentes disulfuro.

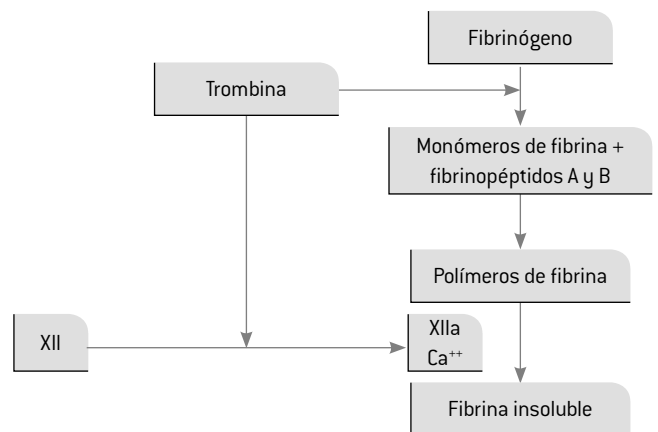
En la formación de la fibrina se distinguen tres pasos:

- Primer paso: separación de cuatro pequeños péptidos de la molécula del fibrinógeno; éstos son los fibrinopéptidos A y B. Esta separación es mediada por la trombina. A la molécula del fibrinógeno que se le han separado los fibrinopéptidos A y B se llama monómero de fibrina.
- Segundo paso: polimerización de la fibrina. Los monómeros de fibrina se pueden polimerizar de manera espontánea; sin embargo, estos polímeros son poco estables y pueden ser disueltos por la urea o por la plasmina.
- Tercer paso: producción de un polímero de fibrina estable e insoluble y se requiere de la participación del factor XIII y los iones calcio. El factor XIII, activado por la trombina, produce enlaces covalentes entre los polímeros inestables anteriormente formados (fig. 30-3).

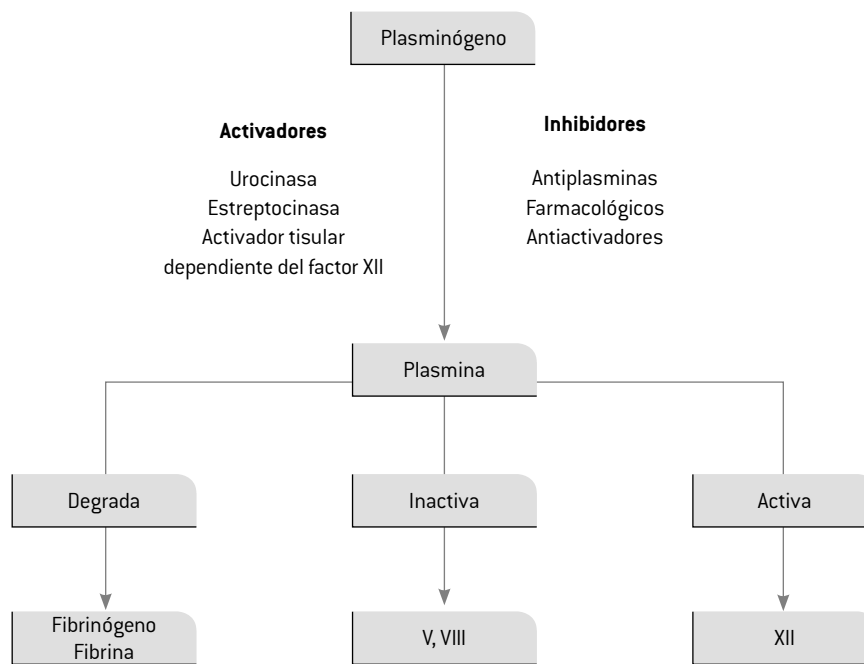
● Fase fibrinolítica

Una vez formado el coágulo estable se desencadena el mecanismo fibrinolítico. Éste es un sistema enzimático, cuya principal función es eliminar el exceso de fibrina del vaso ocluido por un trombo y al mismo tiempo ayudar en la cicatrización vascular. Está compuesto por un zimógeno circulante (el plasminógeno), activadores, cofactores e inhibidores. La proteína más importante en este sistema es la plasmina, que es una proteasa de serina liberada del plasminógeno, su precursor, por proteólisis. La activación del plasminógeno, al igual que la formación de la trombina, puede ser por tres diferentes mecanismos:

- Intrínseco, en donde todos los componentes se encuentran en la sangre como precursores.
- Extrínseco, en donde el activador es liberado a la circulación de los tejidos o la pared vascular por un traumatismo.
- Exógeno, en donde las sustancias activadoras se administran por vía parenteral con fines terapéuticos (estreptocinasa, urocinasa) (fig. 30-4).



● **Figura 30-3**
Formación de la fibrina.



● **Figura 30-4**
Sistema fibrinolítico.

El plasminógeno es una glicoproteína producida en el hígado con una vida media de dos días. Su concentración plasmática, al igual que el fibrinógeno, aumenta en procesos inflamatorios crónicos y disminuye cuando hay difusión hepática.

La activación intrínseca del plasminógeno puede ser por varios mecanismos, en donde participan el factor XII, la precalicreína, el cimógeno de alto peso molecular y un proactivador plasmático. El activador extrínseco del plasminógeno se encuentra en la pared de los vasos sanguíneos y es sintetizado por la célula endotelial como activador tisular del plasminógeno; éste tiene una gran afinidad por la fibrina. Los activadores exógenos del plasminógeno, urocinasa y estreptocinasa difieren de los anteriores en que éstos activan el plasminógeno en fase líquida, es decir, en la circulación y no tienen que unirse a la fibrina para su activación. En condiciones fisiológicas, el activador tisular es el que más participa en el mecanismo fibrinolítico; sin embargo, independientemente de la vía de activación, el efecto final es la producción de plasmina.

La plasmina es una proteasa de serina que hidroliza a la fibrina y al fibrinógeno. A medida que actúa la plasmina se producen sucesivamente modificaciones de la molécula de fibrinógeno:

- **Fragmento X:** es la molécula de fibrinógeno sin su parte terminal carboxílica, pero permanecen las tres zonas del fibrinógeno.
- **Fragmento Y + fragmento D:** la molécula se escinde en dos partes asimétricas: una, constituida por dos zonas

de la molécula (central y terminal), se denomina fragmento Y; la otra es una zona terminal (fragmento D).

- **Fragmentos D y E:** el fragmento Y se escinde en sus dos zonas: a la zona terminal restante se le llama también D y a la central E.

Los fragmentos “X” y “Y” mantienen su propiedad de ser activados por la trombina, pero carecen de la capacidad de formar malla de fibrina. Por ello, si existen en gran cantidad pueden colocarse como sustrato, en lugar del fibrinógeno para la acción de la trombina, inhibiendo de esta manera a la trombina.

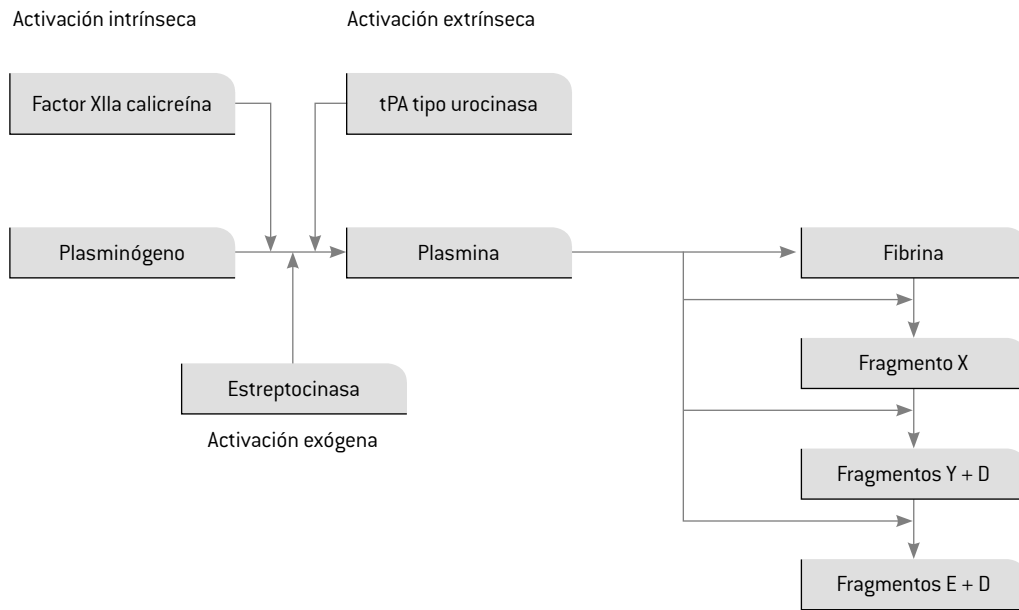
Los fragmentos D y E pueden adherirse a las glicoproteínas de membrana de las plaquetas, evitando que se agreguen entre sí, pero no actúan como sustrato de la trombina.

La fibrina es fragmentada por la plasmina, apareciendo múltiples combinaciones de las unidades D y E; así aparecen tripletes (D-E-D, E-D-E) y dímeros: uniones D-E y uniones D-D (fig. 30-5).

Una vez completa la disolución de la fibrina, la plasmina es rápidamente inactivada por una proteína, la α_2 -antiplasmina, que evita que el potente efecto de la plasmina se generalice de manera generalizada, produciendo una hiperfibrinólisis secundaria.

Mecanismos de control de la coagulación

Cuando un vaso sanguíneo se lesiona, se forma un trombo inicialmente plaquetario y luego un coágulo de fibrina; sin embargo, este coágulo no progresa ni se generaliza. Esto se elimina por varios mecanismos de control, que incluyen:



● **Figura 30-5**
 Generación de los productos de degradación de fibrinógeno-fibrina.

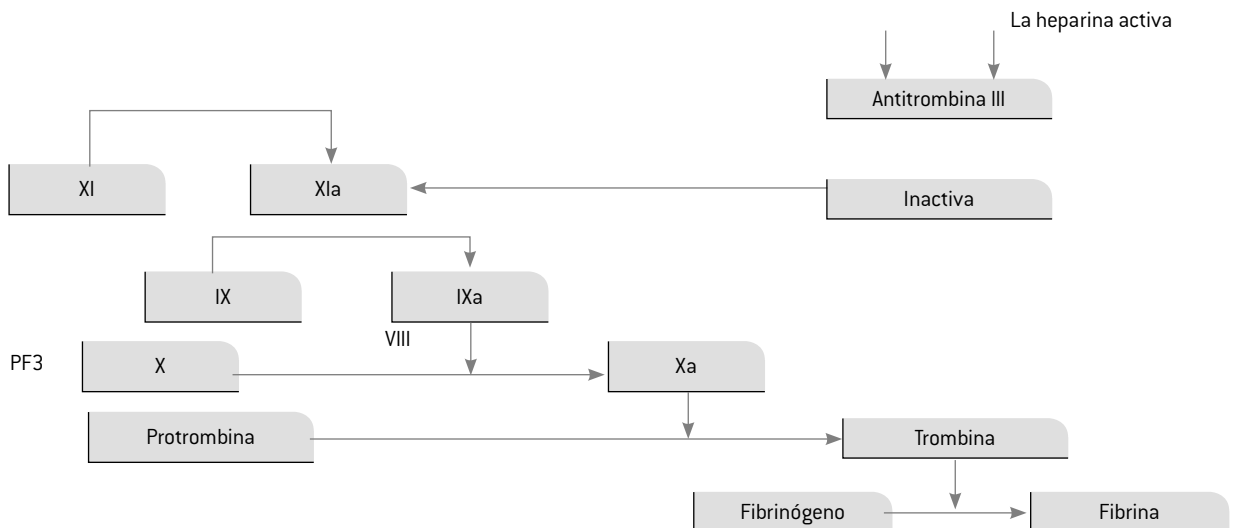
- Flujo de la sangre.
- Depuración hepática.
- Mecanismos de retroalimentación en la coagulación.
- Fibrinólisis.
- Mecanismos anticoagulantes naturales.

El movimiento rápido de la sangre dentro de los vasos sirve para diluir y “lavar” los factores activados durante la coagulación; además, estos factores activados y los activadores del plasminógeno son retirados de la circulación por el sistema reticuloendotelial del hígado y en menor grado por el bazo.

El sistema fibrinolítico es esencial para disolver y retirar el exceso de fibrina depositado en la pared vascular. Por

otro lado, la plasmina puede hidrolizar a los factores V y VIII, reduciendo su concentración plasmática. También, los productos de degradación de la fibrina interfieren con la polimerización de la fibrina y con la agregación de las plaquetas.

El plasma humano contiene una serie de agentes que inhiben la actividad de los factores de la coagulación activados. Su concentración es mayor que las de los factores hemostáticos y del plasminógeno. Se piensa que estos factores limitan la trombosis, la fibrinólisis y el proceso inflamatorio. Se incluye una serie de proteínas, de las cuales las más importantes son la antitrombina III (AT III), la α_2 -macroglobulina y la proteína C (fig. 30-6).



● **Figura 30-6**
 Mecanismo de acción de la antitrombina III.

La AT-III es una proteína plasmática sintetizada en el hígado que inhibe a la trombina, formando un complejo estable 1:1. Su acción es aumentada en cientos de veces por la heparina, y además de inhibir la trombina, inhibe también a los factores activados XII, XI, X, IX y plasmina.

La α_2 -macroglobulina se produce en el hígado y tiene como principal función inhibir a la trombina, aunque en menor proporción que la AT III.

La proteína C es una proteína dependiente de la vitamina K que es sintetizada en el hígado. Circula en forma de una proenzima y se convierte a su forma activa por acción de la trombina, y requiere para su activación de una proteína producida por el endotelio vascular, la trombomodulina. Su principal función es la de inactivar a los factores activados V y VIII (fig. 30-7).

Modelo celular de la coagulación

Con el propósito de entender la hemostasia desde otro punto de vista, se han creado algunos modelos que permiten entender cómo funciona el sistema hemostático *in vivo*. El más difundido de ellos es el modelo celular de la coagulación desarrollado por Hoffman *et al.* Este modelo considera a las células como los elementos esenciales del proceso. También puntualiza que la coagulación ocurre en tres fases que se llevan a cabo en la superficie de las células participantes: la primera sucede en las células portadoras de factor tisular; en la fase de amplificación, el sistema se prepara para la producción de trombina, y la tercera fase, de propagación, se realiza

en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de trombina y el coágulo estable e insoluble.

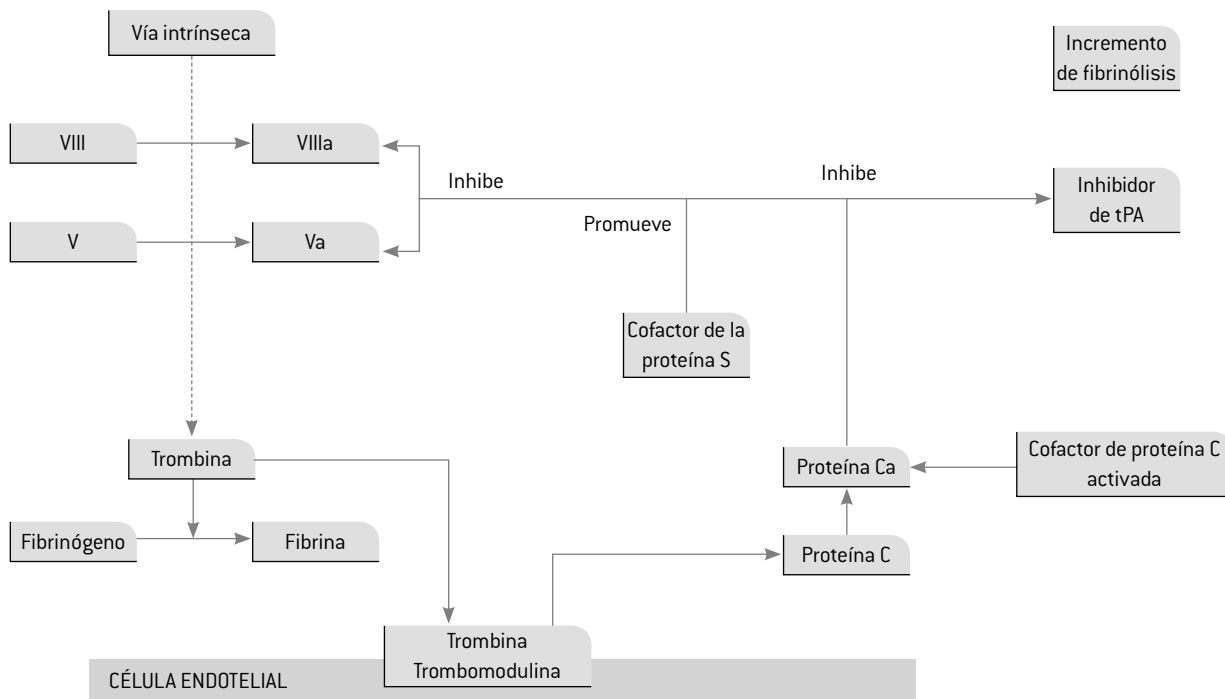
Fase de iniciación

El factor VIIa y el factor tisular son los elementos esenciales en el inicio de la coagulación. El factor VII circula en la sangre como una molécula inactiva (cimógeno) y es inactivo en ausencia de su cofactor. El factor tisular no está en contacto con la sangre. Se localiza en el subendotelio sobre las células que lo portan: fibroblasto, miocito, célula mononuclear, macrófago, y se expone a la circulación cuando hay una solución de continuidad del endotelio vascular. La interacción entre el factor tisular y el factor VIIa es el proceso fundamental en la iniciación de la coagulación. El complejo FVIIa/FT activa a los factores X y IX, y el factor Xa formado es capaz de generar pequeñas cantidades de trombina de manera local (fig. 30-8).

Fase de propagación

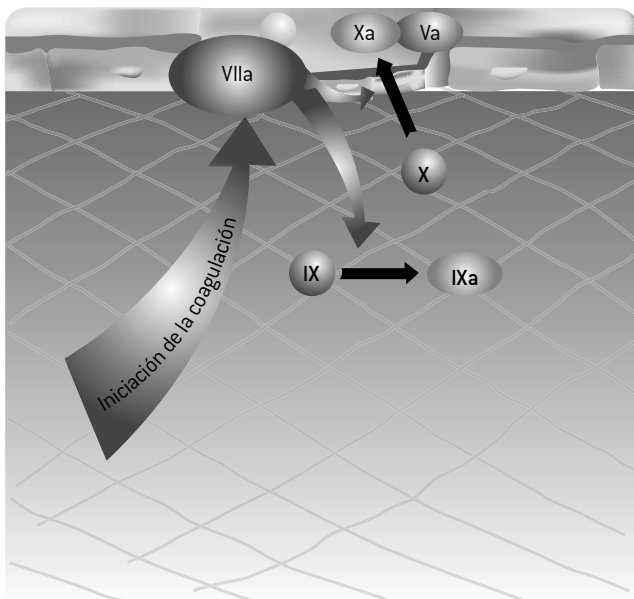
La fase de propagación depende de la presencia de membranas plaquetarias activadas y de la interacción de éstas con los factores de la coagulación. Las plaquetas se activan y se agregan formando un tapón en el vaso dañado.

La trombina producida por la vía VIIa/FT durante la fase de iniciación es esencial para amplificar el proceso. La trombina activa a los factores de coagulación V y VIII, y el complejo IXa/VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de factor X (fig. 30-9).



● **Figura 30-7**

Sistema de la proteína C-proteína S.



La lesión en pared vascular permite el contacto entre la sangre y las células subendoteliales.

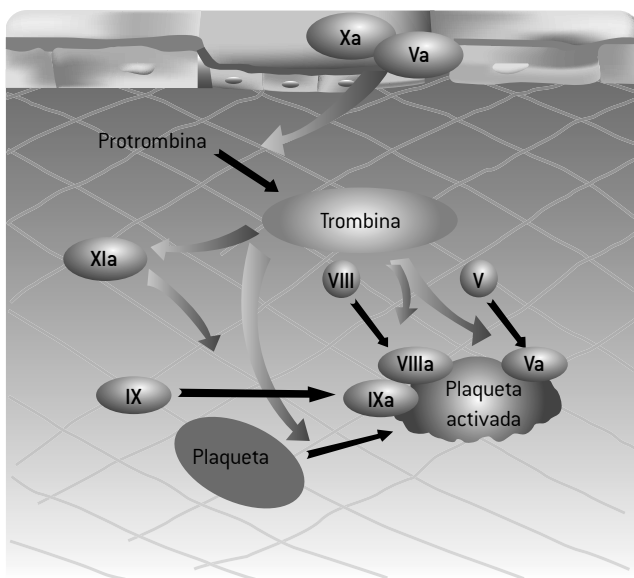
Se expone el factor tisular (TF) y se une al FVII el cual es posteriormente convertido en FVIIa

El complejo entre el TF y el FVII activa al FIX y FX

FXa se une al FVa en la superficie celular

● **Figura 30-8**

Fisiología de la coagulación. Fase de iniciación.



El complejo FXa/FVa convierte pequeñas cantidades de protrombina en trombina

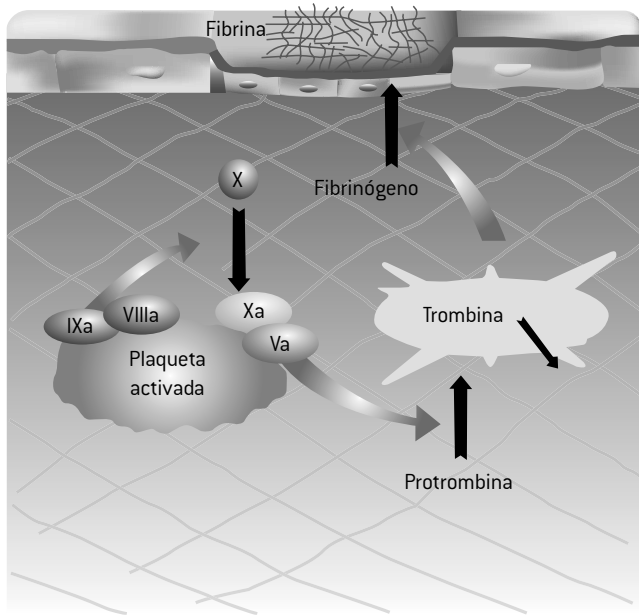
La pequeña cantidad de trombina generada activa a los FVIII, FV, FXI y plaquetas localmente

FXIa convierte al FIX en FIXa

Las plaquetas activadas fijan FVa, FVIIIa y FIXa

● **Figura 30-9**

Fisiología de la coagulación. Fase de propagación.



El complejo FVIIIa/FIXa activa al FX en la superficie de las plaquetas activadas

El FXa en asociación con el FVa convierte grandes cantidades de trombina en trombina generando un "impulso de trombina"

Este "impulso de trombina" lleva a la formación de un coágulo estable de fibrina

● **Figura 30-10**

Fisiología de la coagulación. Fase de amplificación.

Fase de amplificación

Durante esta fase, los procesos que llevan a la generación de la trombina se desarrollan en la superficie de la plaqueta activada. La presencia de fosfolípidos en la membrana plaquetaria activada permite el ensamblaje del complejo IXa/VIIIa. Grandes cantidades de trombina que se generan durante esta fase culminan en la destrucción catalítica del fibrinógeno y en la generación de los monómeros de fibrina que se polimerizan para consolidar el coágulo. La trombina, a su vez, activa al factor XIII y éste estabiliza el coágulo (fig. 30-10).

BIBLIOGRAFÍA

- Brummel ZK, Orfeo T, Swords N, Everse SJ, Mann KG.** Blood coagulation and fibrinolysis. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;677.
- Carrillo ER, Villaseñor OP.** Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en anestesiología. *Rev Mex Anest*, 2004;27(4):219-230.

- Colman RW, Clowes AW, George JN, Hirsh J, Marder VJ.** Overview of hemostasis. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;3.
- Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW.** Overview of coagulation, fibrinolysis, and their regulation. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;17.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Platelets, blood coagulation and haemostasis. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). *Essential haematology*. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;236.
- Hoffman M.** A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*, 2003;17:51-55.
- Laffan MA.** Investigation of haemostasis. En: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). *Dacie and Lewis Practical haematology*. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;339.
- Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M.** Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TL (eds.). *Williams' Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1665-1693.

Evaluación del paciente con hemorragia anormal

31

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

● Definición de síndrome hemorrágico

Con excepción de la hemorragia menstrual que presentan las mujeres en vida sexual activa, por definición, toda hemorragia se considera como anormal. Sin embargo, hay situaciones en las cuales la hemorragia no va de acuerdo con el estímulo que lo originó, o bien, se presenta de manera espontánea. Es a este tipo de hemorragia al que se le considera como “anormal”, es decir, cuando hay una hemorragia espontánea, o bien ésta es más profusa que lo que el estímulo agresor lo causaría. Cuando un enfermo con un cuadro de hemorragia acude a evaluación, es imprescindible que, antes de tomar cualquier decisión terapéutica, se realice un interrogatorio directo al paciente o sus familiares y una exploración física detallada.

● Clasificación clínica de los padecimientos hemorrágicos

Según el tipo de cuadro clínico que presenta un paciente dado, se le puede colocar en alguno de los síndromes clínicos con los que se pueden presentar los padecimientos hemorrágicos:

- Síndrome trombocitopénico-trombocitopático.
- Síndrome coagulopático.
- Síndrome vasculopático o vasculitis.
- Síndrome mixto.

● Fisiopatología de los síndromes hemorrágicos

Síndrome trombocitopénico-trombocitopático

Indica con mucha seguridad una alteración en las plaquetas, sea porque existe una cantidad insuficiente (trombocitopenia), o bien por un defecto en la función de la plaqueta (trombocitopatía). Se manifiesta clínicamente por hemorragia mucocutánea, caracterizada por petequias, equimosis pequeñas, epistaxis, gingivorragia y alteraciones menstruales. Mediante una evaluación clínica es casi imposible diferenciar un padecimiento originado en una trombocitopenia o en una

trombocitopatía. Es bastante raro que un paciente con este tipo de problema se presente a consulta con una hemorragia en cavidades como primera manifestación del padecimiento. Con pocas excepciones se podría asegurar que si un enfermo presenta una hemorragia en alguna cavidad corporal, su padecimiento no es originado en un defecto plaquetario. El padecimiento característico de este síndrome es la púrpura trombocitopénica idiopática, o bien, la ingestión de ácido acetilsalicílico (aspirina) de manera desordenada o crónica. En la figura 31-1 se presenta de modo esquemático la valoración de un paciente con hemorragia mucocutánea.

Síndrome coagulopático

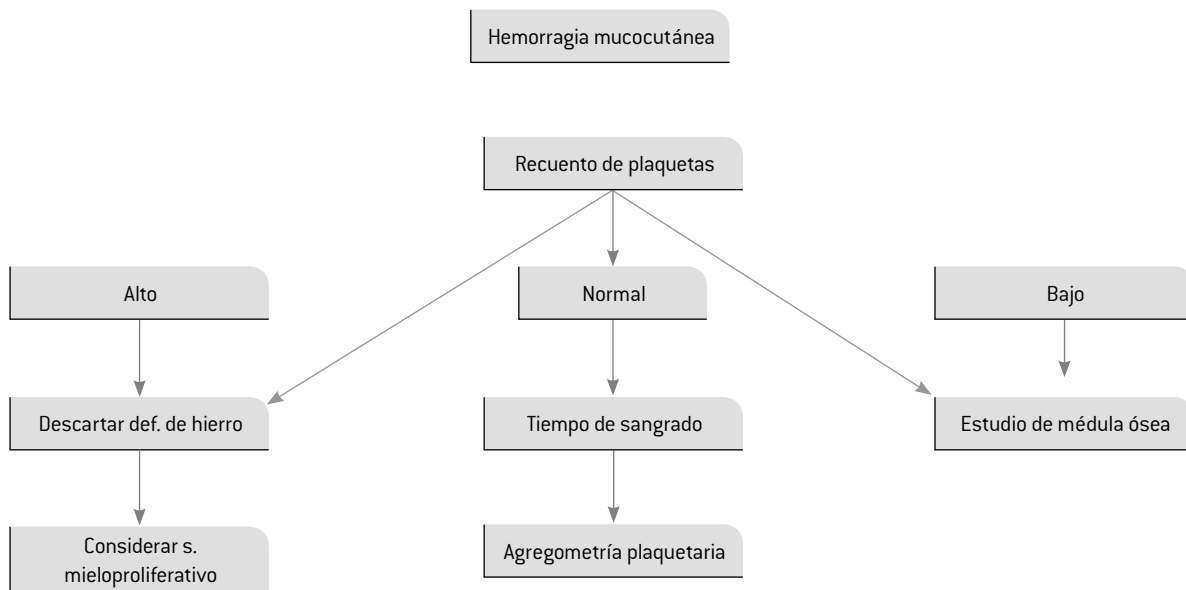
Indica un defecto en los factores plasmáticos de la coagulación, sea por deficiencia en la cantidad de proteína, o bien por un defecto en la función de la misma. Se manifiesta clínicamente por hemorragia principalmente en cavidades. Es la cavidad articular la afectada más a menudo; sin embargo, no es raro que los enfermos tengan hemorragia en cavidad craneal, torácica, abdominal u otra. La hemorragia mucocutánea en estos individuos es bastante rara, y sólo en algunos padecimientos se puede hallar un cuadro clínico de alteraciones de las plaquetas. El ejemplo típico en este síndrome es la hemofilia.

Síndrome vasculopático

Indica una alteración en los vasos sanguíneos. Por lo general, se trata de un proceso de tipo inflamatorio y se manifiesta por pequeñas pápulas eritematosas, que no son evanescentes a la presión; afectan con frecuencia las extremidades inferiores; pueden o no ser dolorosas o bien acompañarse de prurito. Dado que se trata de una inflamación, por definición, los estudios de laboratorio, tanto los de detección como los especiales, son normales o bien negativos. La púrpura alérgica o anafilactoide o púrpura de Henoch-Schönlein y las vasculitis autoinmunes son las enfermedades características de este síndrome.

Síndrome mixto

Se pueden observar una o varias manifestaciones clínicas, tanto de defectos plaquetarios como de los factores de la



● **Figura 31-1**
Valoración de la hemorragia mucocutánea.

coagulación. En un enfermo, es posible que coincidan hemorragia en piel y mucosas y tenga además hemorragia del tubo digestivo, vías urinarias u otros sitios. El ejemplo típico de este síndrome sería la enfermedad hemorrágica que presentan los enfermos con cirrosis hepática, o bien el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID).

● Cuadro clínico de los síndromes hemorrágicos

Enfermedad actual

El estudio de la enfermedad actual tiene como principal objetivo diferenciar una hemorragia que se origina como consecuencia de un factor local de aquella que se asienta en una enfermedad de la hemostasia que por lo general afecta varios sistemas de manera simultánea. Se debe insistir en el inicio y evolución del cuadro hemorrágico, la existencia de otras manifestaciones hemorrágicas previas o concomitantes, su magnitud y si afecta a varios sistemas de modo simultáneo. Las diferentes formas de hemorragia se presentan en el cuadro 31-1.

Antecedentes personales

Lo primero que se debe investigar es si existe una enfermedad acompañante que ocasione el cuadro hemorrágico y después investigar si la intensidad de la hemorragia está en relación con el momento evolutivo de la enfermedad acompañante. Hay que establecer la existencia de otros antecedentes hemorrágicos similares al actual, lo que indicará un trastorno generalizado de la hemostasia quizá de tipo hereditario, sobre todo en la infancia. Las intervenciones quirúrgicas y los partos en las mujeres pueden orientar hacia trastornos hemorrágicos moderados. Se debe interrogar acerca de la adminis-

tración de transfusiones previas, lo cual indicaría la intensidad de la hemorragia que se produjo.

Antecedentes familiares

Hay que investigar si algún hermano o hermana tiene trastornos hemorrágicos similares. También hay que interrogar sobre enfermedades padecidas por los familiares (buscando la existencia de causas de fallecimiento ligadas con trastornos hemorrágicos), por tíos y primos, que a menudo se olvida.

Hábitos de vida

Es conveniente estudiar los hábitos de vida en relación con el trabajo, y si hay contacto con tóxicos, pinturas o solventes. También si se está bajo algún tratamiento médico o que siga por alguna recomendación (anticonceptivos orales o anticoagulantes). Cuando existe contacto con sustancias o si presenta alguna forma de alergia.

● **Cuadro 31-1**
Manifestaciones de tipo hemorrágico

Hemoptisis	Petequias
Hematemesis	Epistaxis
Melena	Equimosis
Hematoquecia	Gingivorragia
Hematuria	Metrorragia
Miorragia	Hematomas
Hemorragia en cavidades	Hemorragia provocada
Articular (hemartrosis)	Por traumatismos leves
Torácica (hemotórax)	Por venopunciones
Abdominal (hemoperitoneo)	Tendencia a la hemorragia

● Exploración física

Exploración de la piel

En el examen físico de un paciente con una enfermedad hemorrágica, es muy importante la exploración de la piel. Se debe realizar de manera exhaustiva, buscando equimosis y hematomas en la espalda, brazos, dedos, en los lóbulos de las orejas, abdomen y en puntos no expuestos a traumatismos. La búsqueda de petequias se realiza provisto de una laminilla de vidrio que servirá para diferenciarla de las dilataciones vasculares o telangiectasias (una petequia no pierde color al presionarla, no es evanescente). Las lesiones deben palparse, para detectar si son máculas o pápulas (las petequias no se realzan sobre la piel) y hay que investigar la presencia de huellas de rascado; las petequias no son pruriginosas.

Exploración de mucosas

Debe explorarse la cavidad bucal en busca de bulas hemorrágicas (cúmulos de sangre en forma de globo que aparecen diseccionando la mucosa bucal). Cuando en una mujer no queda claro el origen de una hemorragia, será necesario valorar la realización de un tacto vaginal o rectal para observar donde hay restos hemorrágicos; sin embargo, si es posible obviar este procedimiento se preferirá no hacerlo por existir un riesgo aumentado de hemorragia cerebral.

Localización de hematomas

Para identificar los hematomas debe tenerse presente que a veces las recolecciones líquidas se manifiestan a distancia de donde se ha producido un traumatismo; sucede por ejemplo en las hemorragias del cuello que se pueden presentar en la base del mismo y a veces alcanzar el mediastino; es posible que los hematomas del piso de la boca provoquen un cuadro de asfixia. Los hematomas que aparecen en el interior de los músculos (miorragia), si son palpables se pueden detectar con facilidad o al menos sospecharse y confirmarse por ecografía, aunque rara vez es necesario llegar a su detección por resonancia magnética nuclear. En ocasiones, la hemorragia se produce en músculos profundos o dentro de la cavidad abdominal (p. ej., el músculo psoas); en estos casos, se puede simular un cuadro de abdomen agudo, por lo que ante este cuadro en un enfermo en que se sospeche o del que se conoce un trastorno hemorrágico hay que practicar una resonancia magnética nuclear en busca de esta complicación.

Exámenes complementarios

En el estudio de un enfermo con hemorragia, deben realizarse todos los estudios de gabinete complementarios que sirvan para detectar un proceso hemorrágico en el interior de un órgano, como la ecografía, la gammagrafía y la resonancia magnética nuclear. En ocasiones, se requiere una laparoscopia o una artroscopia para dilucidar el origen o bien la presencia de hemorragia; sin embargo, todos los procedimientos cruentos, así como la toma de biopsias, la arteriografía o la misma flebotomía de un tronco venoso proximal se deben

diferir por un alto riesgo de producir una hemorragia de difícil control o hematomas en sitios de difícil localización.

● Estudios de laboratorio

En pacientes con hemorragia se utilizan estudios de laboratorio específicos que valoran la coagulación. Éstos se dividen en pruebas de tamizaje o detección y las pruebas especiales. Con las primeras se puede conocer si el enfermo tiene o no una diátesis hemorrágica; con las segundas, precisar en dónde está localizado el o los defectos del paciente.

Pruebas de detección

RECuento DE PLAQUETAS

Se puede realizar con el microscopio óptico (método manual) o mediante contadores electrónicos. El método manual es un método lento y poco seguro; si se hace en sangre total, su error (medido por el coeficiente de variación en manos expertas) es del 30%. La cuantificación electrónica de las plaquetas se realiza mediante contadores de partículas. A pesar de que con el método electrónico se cuenta un número superior de plaquetas que con los métodos manuales, este método de conteo es ciego y es referido al volumen de los elementos analizados, de tal modo que, por ejemplo, las plaquetas gigantes no podrán ser detectadas por este método. La precisión de este método es mayor que la del método manual, y con los modernos contadores, el coeficiente de variación es del orden del 11%. Las causas de trombocitopenia se resumen en el cuadro 31-2.

TIEMPO DE PROTROMBINA

Consiste en obtener sangre y colocarla en tubos con citrato u oxalato de sodio como anticoagulante, el cual secuestra (quela) el calcio. Esta sangre se centrifuga y se separan los glóbulos rojos del plasma. Se coloca una cantidad precisa de plasma (100 µl) en un tubo a 37°C, se añade una fuerte cantidad (200 µl) de una solución de tromboplastina tisular y calcio. Entre 10 y 12 segundos se producirá un coágulo. El tiempo transcurrido se compara al que se obtiene en un "fondo

● Cuadro 31-2

Causas de trombocitopenia

Mecanismo fisiopatológico	Ejemplo característico
Disminución de la producción	Anemia aplásica, leucemia, mieloptosis
Aumento de la destrucción	Púrpura trombocitopénica idiopática
Distribución anormal o secuestro	Hiperesplenismo, hemangiomas gigantes
Hemodilución	Transfusión de sangre total almacenada en el banco de sangre

común” normal (mezcla de al menos 30 plasmas normales), y a la relación entre ambos tiempos se denomina proporción. La tromboplastina y el calcio permitirán que se active directamente el factor VII, el cual activado transformará el factor X en Xa, actuando la tromboplastina tisular como cofactor. Una vez que se ha activado el factor X, éste activará al factor II. El factor II activado o trombina en medio líquido se desprende de la capa de fosfolípidos y actúa sobre el fibrinógeno convirtiéndolo en fibrina, transformando la solución en un gel, el coágulo.

El tiempo de protrombina se encontrará prolongado cuando hay una de las siguientes circunstancias:

- Disminución de alguno de los factores que actúan en todo el proceso.
- Cuando la concentración de los factores VII, V, X, II o fibrinógeno (por debajo de 100 mg/dl) esté disminuida.
- Cuando alguno de los factores anteriores, a pesar de encontrarse en concentraciones normales, no funcione correctamente.
- Cuando hay alguna sustancia que bloquee la acción de alguno o varios de estos factores, como sucede con los anticuerpos dirigidos a alguno de ellos (p. ej., anti-factor II en casos de anticoagulante lúpico).

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO (TTPA)

Esta prueba consiste, desde un punto de vista molecular, en la activación por causas externas del factor XII, el cual activa al factor XI en presencia del zimógeno de alto peso molecular como cofactor. El XI activará al factor IX, con el mismo cofactor. La activación de los factores XII y XI no requiere de calcio ni de la membrana de fosfolípidos. En cambio, la activación del factor IX que en presencia del factor VIII activado activa al factor X (vía común) sí los requiere. El factor X activado posteriormente activará al factor II, actuando el factor V activado como cofactor (complejo protrombinasa). El factor II activado o trombina actuará sobre el fibrinógeno, convirtiéndolo en fibrina, transformando la solución plasmática líquida en un gel. El tiempo transcurrido desde la adición de calcio hasta la formación del coágulo es algo más largo que en el tiempo de protrombina (30 segundos). Este tiempo se compara con el tiempo obtenido con un control normal (“mezcla” de plasmas) y una diferencia superior a 10 segundos indicará una alteración (cuadro 31-3).

Las causas que producen un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial son:

- Una disminución de la concentración de alguno de los factores que se activan, como factores IX, VIII, X, V y II, aunque también de factores XI y XII y cofactores de las proteínas de contacto.
- Un mal funcionamiento de alguno o varios de estos factores, aquellos alterados que no pueden unirse a los fosfolípidos, puede alargar el tiempo de tromboplastina parcial.

Cuadro 31-3

Valoración de la fase plasmática de la coagulación.

Tiempo de protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial	Diagnóstico
Anormal	Normal	Deficiencia de factor VII Enfermedad hepática
Normal	Anormal	Hemofilia Enfermedad de von Willebrand
Anormal	Anormal	Defecto de la vía común Deficiencia de fibrinógeno
Normal	Normal	Defecto vascular Vasculitis

- Existencia de anticuerpos contra alguno o algunos de estos factores; los anticuerpos frente al factor VIII o los anticuerpos frente a la doble capa de fosfolípidos (antifosfolípidos) pueden alterar esta prueba.
- También la existencia de sustancias anticoagulantes, como la heparina, pueden alterar los resultados de esta prueba de laboratorio.

CUANTIFICACIÓN DE FIBRINÓGENO

La cantidad de fibrinógeno puede medirse directamente cuantificándolo mediante el peso que en seco existe de esta sustancia en plasma, por otros métodos (nefelometría) o bien de manera indirecta observando la cantidad de fibrinógeno que hay por la capacidad de coagularse cuando se añade una gran cantidad de trombina. Este último método es el más utilizado.

Las causas de alteración son:

- Disminución de la concentración de fibrinógeno.
- Fibrinógeno que no coagula correctamente (disfibrinogenemias).
- Existencia de sustancias en el plasma que actúan como sustratos para la trombina e impiden su acción sobre el fibrinógeno, como sucede con la presencia de productos de degradación del fibrinógeno.
- En otras situaciones, hay sustancias que pueden interferir con la conversión del fibrinógeno en fibrina, como sucede con la procainamida, las disproteinemias y en la amiloidosis sistémica general. También en las enfermedades renales puede observarse un alargamiento del tiempo de trombina.
- La presencia de heparina es la causa más frecuente de alteración en la determinación de fibrinógeno.

Pruebas especiales

DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Puede suceder que se sospeche un defecto en las plaquetas (trombocitopenia), pero que la cifra de plaquetas se encuentre normal. En este caso, se estudia el funcionamiento de las plaquetas; para ello, se dispone de varias pruebas.

Tiempo de sangrado

Es quizás el estudio más sencillo de realizar y que permite detectar en cualquier caso una alteración del funcionamiento plaquetario, si se realiza de manera correcta. El método más recomendado es el de Ivy. Se hace una incisión horizontal en el antebrazo, mediante una cuchilla que posee una longitud, grosor y penetración determinada. Se bloquea la circulación de retorno colocando el brazalete del esfigmomanómetro a una presión de 60 mmHg. La incisión se efectúa con un aparato estéril y desechable. Al hacer la incisión se pone en marcha un cronómetro. Después se recoge la sangre en un papel de filtro (Whatman 2) sin tocar los bordes de la herida, cada 30 s. Cuando no se manche más el papel de filtro, se detiene el cronómetro. El tiempo de sangrado es el tiempo transcurrido. Por lo general es inferior a 6 min. Hay otro método llamado de Ducke, el cual se lleva a cabo mediante una punción en el lóbulo de la oreja y se sigue la misma metodología que para el de Ivy. Es importante mencionar que estos estudios se deben realizar por duplicado, dada la falta de estandarización de los métodos.

AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Se utiliza para detectar alteraciones del funcionamiento de las plaquetas. Estas se colocan en suspensión en un tubo de ensayo y a través de ellas se proyecta un haz de luz y se registra. Al añadir un agregante (ácido araquidónico, colágeno, ADP, adrenalina, análogo de tromboxano, ristocetina), se provocará la agregación de las plaquetas, generando grumos plaquetarios que permitirán que la luz se transmita con más facilidad. La variación de luz obtenida mide la intensidad de la agregación, y por tanto indica la existencia de una alteración de la agregación a cada agregante en particular.

DE LA COAGULACIÓN

Cuando hay un alargamiento de alguna de las dos pruebas descritas (tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial activado), lo primero que debe hacerse es comprobar si se trata del déficit de un factor o la existencia de un anticoagulante (natural, adquirido, artificial o anticuerpo). Para ello, se procede a realizar una mezcla del plasma del enfermo con una mezcla de plasmas normales. Esta mezcla se hace a una concentración de vol:vol, es decir, uno a uno. Después de un breve periodo de incubación a 37°C, se repite la prueba que había sido anormal. Cuando el tiempo de coagulación

persiste prolongado, indicará la presencia de un anticoagulante, en tanto que, si se corrige, se detecta una deficiencia en alguno o varios de los factores de la coagulación. En este último caso, se procede a detectar el factor deficiente y para ello se cuantificará la concentración de los factores teniendo en cuenta que:

- Si se encuentra prolongado el tiempo de protrombina, los factores que podrán estar disminuidos son: VII, X, V, II y I.
- Si se halla el tiempo de tromboplastina parcial anormal, los factores que pueden encontrarse disminuidos son: XII, XI, calicreína, cimógeno de alto peso molecular, IX, VIII, X, V, II y I.
- Si se encuentran ambos alargados, lo más probable es que esté afectado uno o varios factores de la vía común: X, V, II y I.

La identificación del factor deficiente se realiza comparando el tiempo obtenido con los logrados en diversos plasmas carentes de factores.

Cuantificación del factor XIII

El factor XIII es el único factor cuya disminución no puede ser detectada por los estudios de laboratorio mencionados (tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial). En este caso, debe cuantificarse por la capacidad que tiene el coágulo formado de ser insoluble en la urea. Se solicitará cuando haya una diátesis hemorrágica importante, por lo general tardía o retardada, y que las pruebas de detección sean normales.

BIBLIOGRAFÍA

- Greaves M, Preston FE.** Approach to the bleeding patient. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;783-793.
- Laffan MA, Manning RA.** Investigation of haemostasis. En: Lewis SM, Bain BJ, Bates L (eds.). Dacie and Lewis Practical haematology. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;339-390.
- Rodgers GM.** Acquired coagulation disorders. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's Clinical hematology. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1669-1712.
- Rodgers GM.** Diagnostic approach to the bleeding disorders. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's Clinical hematology. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1511-1528.
- Selighson U, Coller BS.** Classification. Clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). Williams Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1471-1477.

Enfermedades hemorrágicas por defectos vasculares y plaquetarios

32

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Las alteraciones de la hemostasia pueden clasificarse según la fase de la hemostasia que afectan; así, existen enfermedades de la fase vascular, plaquetaria, plasmática y de la fibrinólisis.

A. Enfermedades vasculares

Las enfermedades de los vasos sanguíneos comprenden una gran gama de alteraciones que pueden ser localizadas o generalizadas, heredadas o adquiridas. Es posible que produzcan tanto hemorragia como trombosis. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de tales problemas depende principalmente de la revisión cuidadosa de los antecedentes personales, sobre todo de los antecedentes familiares y de un examen físico completo con énfasis en la revisión de las mucosas y de la piel. En ocasiones, será necesario hacer algunos estudios especiales, como venografías, arteriografías y endoscopias, para visualizar algunas de las regiones vasculares poco asequibles.

El papel de laboratorio de diagnóstico de estas enfermedades es deficiente y con frecuencia los estudios serán normales; sin embargo, ya que muchos de los individuos con enfermedades hemorrágicas son enviados al laboratorio para su estudio, es necesario conocer las características clínicas de cada padecimiento. Entre los estudios de laboratorio de los padecimientos vasculares que pueden ser anormales están: la prueba del torniquete, la prueba de la tolerancia al ácido acetilsalicílico (aspirina) cuando se hace tiempo de sangrado y la demostración de un recuento plaquetario normal al igual que su función.

Hay múltiples alteraciones de los vasos secundarias a otros trastornos que predisponen fácilmente a la hemorragia. En casi todos los casos, la enfermedad causante nos permite identificar con facilidad su origen, pero sólo en dos casos el diagnóstico diferencial es problemático como sucede con la enfermedad de Weber-Osler-Rendu o telangiectasia hemorrágica hereditaria y la enfermedad de Henoch-Schönlein o púrpura anafilactoide. Como en todas las alteraciones, estos padecimientos pueden ser de origen congénito o adquirido.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

Es la enfermedad hemorrágica vascular más frecuente. Se transmite de manera autosómica dominante, de ahí que la

historia familiar en ambos géneros sea positiva. Se trata de una alteración congénita en la composición de la estructura de la pared de los vasos sanguíneos, produciéndose pequeños microaneurismas. Se piensa que la causa de estas lesiones es una pérdida de las fibras elásticas de la pared vascular. Al romperse, se produce una hemorragia de difícil control, dado que no existe la vasoconstricción refleja (cuadro 32-1).

La hemorragia ocurre de las telangiectasias que son malformaciones vasculares de pequeños vasos de la piel y de las mucosas. Estas lesiones pueden ser puntiformes, nodulares o "arácneas" y se localizan con más frecuencia en la piel y las mucosas (labios, lengua, paladar, lecho ungueal) y también a lo largo de los aparatos digestivo, respiratorio y genitourinario. Estas lesiones son poco prominentes durante la niñez y tienden a aumentar durante la vida adulta tanto en tamaño como en número. La hemorragia por lo general inicia en la segunda o tercera década de la vida y los síntomas más comunes son epistaxis y hemorragia de tubo digestivo, tanto del alto como del bajo; la hemorragia de modo crónico puede dar lugar a una anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica).

● Cuadro 32-1

Clasificación de las enfermedades vasculares

Defectos de la estructura (principalmente hereditarias)

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (otras angiodisplasias)
Displasias del tejido conjuntivo
Púrpura vascular

Defectos en la fuerza, permeabilidad y superficie (adquiridas)

"Hemorragia fácil"
Fragilidad vascular
Púrpura senil
Por aumento de presión endocapilar
Alérgica (Henoch-Schönlein)
Secundarias a fármacos
Por enfermedades generalizadas

Psicógenas

El origen de la hemorragia es fácilmente detectable, cuando se produce por una lesión externa, pero en el caso de que la lesión no pueda observarse fácilmente, como sucede cuando está situada en la vejiga, sólo producirá hematuria que podría ser causa de anemia poshemorrágica o por hemorragia crónica. Hay que buscar las lesiones típicas, sobre todo en los labios, lóbulo de las orejas y pulpejos de los dedos.

El diagnóstico diferencial se realiza con las telangiectasias (arañas) vasculares, que se caracterizan por la existencia de una arteriola, que estrangula a un grupo de vénulas, dilatándolas, dando en conjunto el aspecto de una lesión papular, roja. Se distinguirá de los microaneurismas por la capacidad que tiene de pulsar su centro al comprimirse con una laminilla. Por otro lado, las arañas vasculares se observan en época adulta, a diferencia de las lesiones de la telangiectasia hemorrágica hereditaria que aparecen en la juventud. En ocasiones, las arañas vasculares acompañan a hepatopatías crónicas.

La biopsia de una de estas lesiones puede confirmar el diagnóstico, pero raras veces es necesario. En los estudios de laboratorio, no se encuentra alteración alguna de las pruebas de detección de la coagulación, sobre todo al buscar el origen de un cuadro hemorrágico multiorgánico.

El tratamiento es sintomático y poco alentador y a menudo se requiere tratamiento con hierro oral. En raras ocasiones se requerirá de maniobras quirúrgicas, electrocoagulación, o ambas, para las lesiones recurrentes. La cirugía de estas lesiones es difícil de practicar, dado que no se produce la vasoconstricción refleja.

Enfermedad de Henoch-Schönlein.

Púrpura anafilactoide

Se trata de una enfermedad de origen inmune que afecta sobre todo a niños y jóvenes. Se caracteriza por la súbita aparición de lesiones purpúricas diseminadas por el cuerpo ("exantema"), que puede o no acompañarse de alteraciones orgánicas. Estas lesiones purpúricas son inflamatorias y se generan por la aparición en puntos concretos de la microcirculación de infiltrados leucocíticos que se acompañan de extravasación de sangre y fenómenos inflamatorios. Se produce una pápula de pequeño tamaño (petequia palpable), no dolorosa. Esta enfermedad integra el grupo de las vasculitis. Es de origen idiopático, o con alguna frecuencia después de una infección respiratoria de vías altas o de una hepatitis o posterior a la ingesta de algún fármaco. Las lesiones pueden afectar a la piel, aunque también a órganos internos, sobre todo las mucosas digestivas, las articulaciones o el riñón.

El cuadro clínico inicia con la súbita aparición de un exantema de tipo petequial, sobre todo localizado en extremidades inferiores, que casi nunca alcanza tórax o cara, que afecta con mayor frecuencia la región glútea y las zonas periorificiales (ano, vulva). Estas petequias tienen la característica de ser palpables, no son dolorosas, no son pruriginosas, pueden confluir y dar imágenes de tipo geográfico, pero es posible identificarlas dentro de las distintas lesiones. También pueden observarse alrededor del ombligo. Rara vez este padecimiento cursa sin la aparición de lesiones en piel. Además de las le-

siones cutáneas, existe la posibilidad de afección del tubo digestivo, produciéndose una diarrea sanguinolenta y que se acompaña de cólicos.

La afección del riñón es la más temible y se observa en 15% de los casos. Produce un cuadro similar a la glomerulonefritis focal y segmentaria. Se detecta la afección renal por la aparición de hematuria y albuminuria. También se aprecia un cuadro de artritis migratoria con afección de las grandes articulaciones. La punción de la articulación no produce un líquido sinovial sanguinolento.

No existe una imagen en los estudios de laboratorio que permita confirmar el diagnóstico; se pueden encontrar positivos los anticuerpos contra la hepatitis viral, así como un aumento del título de las antiestreptolisinas. Debe explorarse con cuidado la presencia de albuminuria. Las pruebas de detección de un trastorno de la hemostasia son, por definición, normales.

El tratamiento se hará con prednisona a la dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante un mínimo de tres a cuatro semanas, luego se disminuye la dosis de manera lenta durante una semana más. En este periodo cede el cuadro; si apareciese otro brote se trataría de igual forma. Algunos autores consideran sólo tratar los casos complicados con hemorragia del tubo digestivo, artritis o nefritis; sin embargo, es conveniente administrar tratamiento a todo paciente con esta alteración.

El curso de la enfermedad es benigno; no obstante, pueden aparecer recidivas de la enfermedad. Sólo tiene mal pronóstico cuando se acompaña de afección renal; en este caso, puede producirse una insuficiencia renal crónica como sucede con otras glomerulonefritis.

● Enfermedades plaquetarias

Las alteraciones de la hemostasia primaria pueden diferenciarse en trastornos vasculares y de las plaquetas, siendo en estas últimas debidas a una disminución de la cifra de plaquetas o un mal funcionamiento de las mismas.

La trombocitopenia puede deberse o bien a disminución de la producción de plaquetas, a una producción de plaquetas defectuosa, a una destrucción acelerada o a una distribución incorrecta entre el bazo y la circulación sanguínea. Como sucede con las anteriores enfermedades, la trombocitopenia puede deberse a alteraciones congénitas o bien a enfermedades adquiridas, siendo estas últimas las más frecuentes. Puede ser secundaria a algún proceso conocido, o bien consistir en la única alteración evidente de una enfermedad.

Las alteraciones funcionales de las plaquetas generan una trombocitopatía, es decir, un trastorno hemorrágico, muchas veces latente, ocasionado porque o bien las plaquetas no se agregan correctamente o no adhieren o no liberan su contenido. Estos trastornos pueden ser congénitos o adquiridos, siendo los más frecuentes los secundarios a ingesta de fármacos con actividad antiplaquetaria, como el ácido acetilsalicílico.

Una alteración de la hemostasia primaria que se estudiaba con los trastornos de la coagulación es la enfermedad de von Willebrand. Se caracteriza por una carencia o un mal funcionamiento de la proteína que adhiere las plaquetas al subendotelio.

Esta proteína (factor von Willebrand) tiene la propiedad de transportar las moléculas de factor VIII, llevándolas a su lugar de acción; la deficiencia del factor von Willebrand, sea en calidad o cantidad, puede producir un cuadro similar a la hemofilia, es decir, el o la enferma se presenta con un cuadro clínico sobreañadido de trastorno de la coagulación.

B. Alteraciones cuantitativas

Trombocitopenia

Consideramos trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas es inferior a 150 000 plaquetas por mm^3 , o bien un recuento inferior a 150 000 plaquetas por mm^3 en un enfermo que previamente tenía una cifra superior a 200 000 plaquetas por mm^3 .

La trombocitopenia es moderada cuando la cifra de plaquetas está entre 50 000 y 100 000 plaquetas/ mm^3 , notoria o importante cuando se encuentra entre 20 000 y 50 000 plaquetas/ mm^3 y grave o profunda cuando es inferior a 20 000 plaquetas/ mm^3 . Esta clasificación se hace sobre la base del riesgo de que la propia plaquetopenia pueda provocar una hemorragia espontánea; así, en el primer caso es inexistente y el hallazgo de esta trombocitopenia sólo indica una alteración a estudiar y diagnosticar; en una trombocitopenia notoria, existe un riesgo real de hemorragia; este riesgo aumenta si se asocia otra alteración de la coagulación plasmática.

La sintomatología estará en relación con la cifra de plaquetas, de suerte que a medida que su número disminuye, serán más frecuentes los fenómenos hemorrágicos del tipo de petequias que aparecerán en la piel de las zonas declives; se producirían por la incapacidad del sistema primario de la coagulación de contrarrestar los aumentos de presión de la microcirculación en zonas concretas y mal caracterizadas de este sistema. Las petequias no duelen, ni producen quemazón; son rojizas, y al aplastarlas con una laminilla no empalidecen. Desaparecen al cabo de varios días. Estas lesiones se pueden observar en las mucosas, aunque en este caso se aprecia sólo la pérdida de sangre; es posible que aparezcan equimosis, sobre todo al mínimo traumatismo.

Hay muchas clasificaciones de la trombocitopenia, algunas basadas en su mecanismo patogénico. Se distinguen trombocitopenia por alteración de la producción de plaquetas, por excesivo consumo dentro del árbol circulatorio o por un secuestro exagerado en algún órgano. Se propone una clasificación basada en el cuadro clínico y la forma de aparición de la trombocitopenia; sin embargo, cualquiera que se use, debe ser de utilidad para el médico o estudiante que consulte la obra (cuadro 32-2). En esta ocasión, sólo se estudian las enfermedades más frecuentes.

Púrpura trombocitopénica (inmune)

Trombocitopenia inmune aguda o posinfecciosa. Se caracteriza por la aparición, sobre todo en niños, de un cuadro purpúrico, diseminado por el organismo, más manifiesto en zonas declives. Este cuadro normalmente va precedido por un proceso infeccioso agudo, sobre todo de las vías respiratorias altas, del tipo catarral de origen viral. En las pruebas

● Cuadro 32-2

Clasificación de las enfermedades plaquetarias

Alteraciones cuantitativas

Trombocitosis

- Trombocitopenia
- Disminución de la producción
- Aumento de la destrucción
- Secuestro (distribución anormal)
- Dilucional (hemodilución)

Alteraciones cualitativas

- Defectos en la adhesividad
 - Enfermedad de von Willebrand
 - Síndrome de Bernard-Soulier
- Defectos de la agregación
 - Agregación primaria anormal*
 - Trombastenia de Glanzmann
 - Agregación secundaria anormal*
 - Enfermedad del fondo común de almacenamiento
 - Enfermedades "tipo aspirina"
- Efecto de fármacos
- Defectos combinados
- Secundarios a fármacos
- Secundarios a enfermedades generalizadas

de detección de coagulación se detecta una cifra de plaquetas profundamente disminuida, con un tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial normales. En exámenes complementarios se detectan anticuerpos antiplaquetarios en el suero de estos enfermos, y sus plaquetas están recubiertas de una mayor cantidad de inmunoglobulinas. En ocasiones, la infección precedente puede que no sea detectada. Ello ha llevado a una gran confusión, ya que algunos autores le denominan PTI aguda o del niño, considerando que se trata de una púrpura trombocitopénica idiopática.

El tratamiento consiste en administrar prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg de peso/día durante tres a cuatro semanas, disminuyendo progresivamente la dosis en la cuarta semana; también pueden administrarse inmunoglobulinas por vía intravenosa a dosis altas. Esta trombocitopenia se resuelve antes de un mes en más del 80% de los enfermos, aun sin tratamiento; después puede que no recidive jamás o bien que sí haya varias recidivas en los primeros seis meses. Si la trombocitopenia persiste más de seis meses o bien hay recidivas pasado este tiempo, es probable que se trate del primer brote de una púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Púrpura trombocitopénica idiopática

Es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas que ocasionan una destrucción acelerada de las mismas en el sistema reticuloendotelial. Es un padecimiento crónico, más frecuente de adultos jóvenes y niños, aunque puede verse en ancianos. Suele aparecer de dos formas:

Aparición aguda. El enfermo, sin ninguna otra enfermedad acompañante ni alteración previa, nota la brusca aparición de

un cuadro hemorrágico caracterizado por púrpura petequiral y equimosis espontáneas, hematomas al mínimo traumatismo, gingivorragia y, en la mujer, metrorragia. En los estudios de laboratorio se observa una trombocitopenia notoria. La trombocitopenia puede corregirse bajo tratamiento y ceder o persistir. A este brote agudo le pueden seguir otros varios (recidivas). Cuando la recidiva se presenta durante más de seis meses se le considera como púrpura trombocitopénica idiopática. No se acompaña de fiebre, en ocasiones de astenia y las lesiones son las de un síndrome trombocitopénico-trombocitopático.

Forma asintomática. Con los contadores electrónicos, es posible que, con motivo de una revisión de empresa, un estudio preoperatorio para una intervención banal o por la realización de un análisis en otras circunstancias, se observe una trombocitopenia moderada. En la historia clínica se puede o no detectar la existencia de hematomas que no se relacionan con la intensidad del traumatismo. En el laboratorio, sólo se detecta trombocitopenia, sin anemia o si ésta existe es circunstancial y ocasionada por otras causas (ferropenia en mujeres). Esta trombocitopenia muchas veces se había detectado años atrás sin darle importancia, y al observarse una cifra inferior a 100 000 plaquetas/mm³ se acude a valoración. En la mayoría de los casos, no hay antecedentes familiares de hemorragia y no se advierte en la familia trombocitopenia.

Esta forma de trombocitopenia se acompaña de aumento del volumen de las plaquetas, algunas casi del tamaño de linfocitos. Estos enfermos pasan años sin presentar hemorragia; con frecuencia, jamás tendrán hemorragia, aunque su recuento de plaquetas persistirá disminuido. Al marcarse las plaquetas con un isótopo radiactivo y reinyectarse, la vida media puede encontrarse ligeramente acortada o ser normal, pero con mucha frecuencia se aprecia un aumento de secuestro de las plaquetas por el bazo.

La causa de la púrpura trombocitopénica idiopática se desconoce; por ello, se le denomina idiopática, aunque todo el mundo está de acuerdo que es de origen inmune (también por ello se le llama púrpura trombocitopénica inmune). Donde no existe acuerdo es cómo se produce la alteración. Algunos autores creen que es secundaria a una desregulación del sistema de idiotipos-antiidiotipos que controlan la acción de los anticuerpos naturales, mediante los cuales probablemente se regula la cifra de plaquetas.

Cuando se estudia por medio del laboratorio, sólo destaca una trombocitopenia de intensidad variable, que se acompaña de un aumento del tamaño de las plaquetas. Estas últimas circulan con una carga superior de inmunoglobulinas adheridas a su superficie, y a la vez se pueden detectar anticuerpos dirigidos contra ellas en el plasma o pegados a su superficie. Estos anticuerpos pueden ser de tipo IgG o IgM. En la médula ósea sólo se observa un moderado a notorio aumento de megacariocitos, sin alteraciones morfológicas. También se puede apreciar un incremento moderado de linfocitos.

Desde el punto de vista del laboratorio, los hallazgos característicos en la PTI son:

- Recuento plaquetario bajo.
- Tiempo de sangrado prolongado.

- Retracción del coágulo anormal, prueba del torniquete anormal.
- TP y TTP normales.

Sólo deben tratarse los brotes agudos cuando producen manifestaciones hemorrágicas. El tratamiento a dosis terapéuticas sólo debe sostenerse mientras haya sintomatología. Este concepto es esencial en la atención de los enfermos con PTI.

Corticoesteroides. Constituyen el tratamiento preferido de la púrpura trombocitopénica idiopática, debido a que evitan la destrucción de las plaquetas por el sistema mononuclear fagocítico. Cuando un enfermo es valorado por un cuadro hemorrágico y se le diagnostica una púrpura trombocitopénica idiopática, se trata con prednisona a la dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante un mínimo de cuatro semanas. Durante la quinta semana, se disminuye de manera progresiva la dosis hasta su total supresión, si se ha alcanzado la desaparición de la sintomatología. Puede suceder que cesen los síntomas, pero la cifra de plaquetas permanezca por debajo de 20 000 plaquetas/mm³. En este caso se recomienda que la dosis de prednisona no se suprima totalmente, y se deje al enfermo con una dosis de 15 a 5 mg en días alternos (enfermos denominados corticodependientes). Cuando el individuo está asintomático con una cifra de plaquetas superior a 40 000/mm³, puede suprimirse por completo el tratamiento. Por lo general, los síntomas cesan antes de una semana, pero si persisten (situación rara) puede prolongarse el tratamiento durante más de un mes. En caso de aparecer un nuevo brote hemorrágico, vuelve a iniciarse el mismo tratamiento. Si el número de brotes es superior a cuatro durante un semestre, o a los tres meses de tratamiento a las dosis estándar no ha cesado el cuadro hemorrágico o el enfermo es corticodependiente durante más de dos años, debe intentarse otro tipo de terapia.

Danazol. El danazol es un esteroide sintético derivado de la etisterona. Cuando se administra a dosis terapéuticas, se le ha demostrado un efecto de inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-ovario ya que bloquea la acción de la FSH/LH. Además se ha encontrado que induce una reducción en la concentración de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA y un bloqueo de los receptores del macrófago para la fracción Fc de las inmunoglobulinas. A dosis variable, de 200 a 600 mg por día por espacio de tres meses a seis se han hallado resultados aceptables en los enfermos con PTI.

Esplenectomía. Cuando se practica a un enfermo con PTI, que presenta una supervivencia plaquetaria muy acortada (de horas), con destrucción progresiva de las plaquetas exclusivamente por el bazo, volumen plaquetario aumentado e incremento de la cantidad de inmunoglobulinas adheridas a la superficie plaquetaria, la extirpación del bazo produce cerca del 80% de remisiones inmediatas. Aunque no se puede predecir cuál será el pronóstico a largo plazo, para realizar la intervención quirúrgica no se necesita la administración de plaquetas, ya que éstas durarán sólo unos minutos y se ha señalado que el simple hecho de pinzar la arteria esplénica provoca un cese de la hemorragia.

Un 20% de enfermos esplenectomizados y un 10% de individuos bajo tratamiento con prednisona persisten con los

síntomas. En el primer caso, si hay sintomatología, deben tratarse los brotes hemorrágicos con prednisona a la dosis habitual; puede que cese de manera definitiva la hemorragia o que estos enfermos se vuelvan corticodependientes a dosis bajas. En el segundo caso, los enfermos se mantienen con dosis bajas de prednisona y remiten lentamente de su proceso hemorrágico, aunque con brotes esporádicos.

Trombocitopatía

Las enfermedades ocasionadas por la alteración de la función de las plaquetas se denominan trombocitopatía. Hay formas congénitas y formas adquiridas.

Trombocitopatía congénita

Síndrome de Bernard-Soulier. Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, en la que la adhesividad plaquetaria está anormalmente disminuida y las plaquetas no se agregan con ristocetina a pesar de que el factor VIII plasmático sea normal. El defecto básico se debe a la ausencia de un receptor proteínico específico, la glicoproteína I, para el factor VIII en la superficie plaquetaria. Estos pacientes agregan normalmente con el resto de los reactivos utilizados en el estudio de agregación plaquetaria, y se puede encontrar trombocitopenia con macroplaquetas en la sangre periférica.

Trombastenia. También conocida como la enfermedad de Glanssman, es un defecto de la agregación plaquetaria. Se hereda de manera autosómica recesiva y la consanguinidad es un dato más o menos constante en la historia familiar. Clínicamente, se manifiesta por hemorragia mucocutánea con epistaxis, gingivorragia, petequias, metrorragia y sobre todo en el posoperatorio o después de extracciones dentales. El defecto principal se encuentra en las glicoproteínas IIb y IIIa de la membrana plaquetaria que están ausentes. Estas glicoproteínas son las encargadas de la expresión de los antígenos plaquetarios y los receptores para el fibrinógeno, lo

cual podría explicar la alteración en la retracción del coágulo y la ausencia de la agregación inducida por todos los agentes agregantes (cuadro 32-3).

El diagnóstico de laboratorio resulta más o menos fácil, ya que la falta de agregación con ADP y trombina es prácticamente única en esta enfermedad; existen además alteraciones en el tiempo de sangrado y la retracción del coágulo.

Los hallazgos más importantes en la trombastenia son:

- Morfología y recuento de plaquetas normales, ausencia de coágulos en el frotis.
- Tiempo de sangrado prolongado.
- Prueba del torniquete normal o prolongada.
- Retracción del coágulo anormal.
- Ausencia de la agregación con ADP, colágeno, adrenalina, trombina y una agregación escasa o imagen de disagregación con ristocetina.
- Disponibilidad del factor 3 plaquetario disminuida.
- TP y TTP normales.

Enfermedad de von Willebrand. Es la más frecuente de las trombocitopatías y hasta hace poco se consideraba una enfermedad del plasma. Se debe a que no se produce el factor von Willebrand o éste es defectuoso. En cualquier caso, las plaquetas no se adhieren al colágeno del subendotelio y se produce un cuadro hemorrágico, típico de la alteración de la hemostasia primaria, pero dado que el factor von Willebrand transporta las moléculas de factor VIII, su ausencia o alteración provoca un cuadro de deficiencia de factor VIII, una hemofilia A, que puede variar de moderada a grave, dependiendo del grado de alteración del factor von Willebrand. Hay formas heterocigotas (frecuentes) que producen trastornos moderados y homocigotas o heterocigotas dobles (raras) con hemorragias intensas. La clasificación de la enfermedad de von Willebrand está en cambio continuo y para ella se utiliza el análisis de la estructura multimérica del factor von Willebrand en el plasma y las plaquetas. La utilidad de conocer la

● Cuadro 32-3

Enfermedades de las plaquetas

Localización del defecto plaquetario	Enfermedad	Herencia	Defecto molecular
	Trombastenia	Autosómica dominante	Glicoproteína IIb/IIIa
	Bernard-Soulier	Autosómica recesiva	Glicoproteína Ib
	Factor von Willebrand plaquetario	Variable	Disminución de los multímeros de alto peso molecular
Membrana/zona externa	Trombocitopenia inmune	Isoinmunización, autoinmunización o aloinmunización	Anti PLA1, anti-Pen (GPIIa), anti-Bak (GPIIa), anti-PIE (GP Ib)
	Trombocitopenia por heparina		Glicoproteína Ib
	Uremia	Isoinmunización, autoinmunización, o aloinmunización	Glicoproteína IIb/IIIa

clasificación de las variantes de la enfermedad de von Willebrand está condicionada por la utilización del DDAVP.

La molécula del factor von Willebrand es un multímero, que forma una de las moléculas más grandes conocidas. Este multímero está integrado por subunidades, siendo el número de unidades variables de molécula a molécula; así, existirán multímeros de alto peso molecular, debido a que poseen muchas subunidades, y otros de bajo peso, por las pocas moléculas que llevan. Hay tipos de enfermedad de von Willebrand caracterizada por una mala distribución de estos multímeros.

La enfermedad de von Willebrand se sospecha cuando coexiste una imagen clínica típica de las plaquetas con trastornos característicos de un síndrome coagulopático; así, ante una historia familiar positiva para hemorragia, se presentan datos clínicos de hemorragia de membranas (epistaxis, hemorragia gastrointestinal, menorragia) o hemorragia posquirúrgica o posparto.

El diagnóstico biológico de la enfermedad de von Willebrand se realiza mediante la determinación en el plasma del factor von Willebrand antigénico, el factor VIII coagulativo (VIII:C), la actividad del factor von Willebrand (actividad cofactor de la ristocetina: se mide enfrentando el plasma enfermo con plaquetas normales y añadiendo ristocetina), RIPA (agregación plaquetaria inducida por la ristocetina: se enfrentan el plasma y las plaquetas del enfermo con ristocetina) y la identificación de la estructura multimérica (cuadro 32-4).

Desde el punto de vista del laboratorio, los hallazgos más constantes son:

- Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria normales.
- Tiempo de sangrado prolongado.
- TTP prolongado, TP normal.

● Cuadro 32-4

Clasificación de la enfermedad de von Willebrand

Tipo I: déficit cuantitativo del factor von Willebrand
IA: multímeros plasmáticos presentes en composición normal, pero disminuidos en cantidad. Actividad cofactor normal o baja
IB: disminución relativa de multímeros plasmáticos grandes, con actividad cofactor discordante [baja frente a tasa normal de von Willebrand]
IC: se hallan presentes todos los multímeros, pero existe una anomalía estructural en multímeros individuales
Tipo II: existe un déficit cualitativo del factor von Willebrand
IIA: ausencia de multímeros grandes en plasma y plaquetas
IIA-1: cantidades normales de factor von Willebrand antigénico
IIA-2: disminución del factor von Willebrand antigénico
IIA-3: disminución del factor von Willebrand sólo en el plasma
IIIB: ausencia de multímeros grandes en plasma, pero presentes en las plaquetas. Hiperrespuesta plaquetaria a la ristocetina
IIIC, D, E.: una anomalía estructural única de multímeros individuales
Tipo III: forma grave, con niveles de factor von Willebrand del 1% y VIII del 2 al 10%. Todos los multímeros están ausentes
Tipo plaquetario: biología similar al tipo IIb, sólo que existe una agregación plaquetaria al crioprecipitado

● Cuadro 32-5

Fármacos asociados con disfunción plaquetaria

Antiinflamatorios
Ácido acetilsalicílico Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) [ibuprofeno, derivados del ácido propiónico]
Corticoesteroides
Inhibidores de la fosfodiesterasa
Metilxantinas (aminofilina) Dipiridamol
Antibióticos y antiplaquetarios inhibidores de la fosfodiesterasa
Penicilina y derivados
Cloroquina
Antipsicóticos
Fenotiazina
Bloqueadores simpáticos mixtos
Bloqueadores alfa Bloqueadores beta
Misceláneos
Etanol Heparina

- Retracción del coágulo normal.
- Agregación plaquetaria normal con todos los reactivos, excepto con ristocetina.
- Factor 3 plaquetario normal.
- Anormalidades variables en la actividad relacionada con el factor VIII.

Trombocitopatía adquirida

Hay enfermedades que producen por sí trombocitopatía, al recubrirse las plaquetas con moléculas anormales (como sucede con la uremia) o con las hepatopatías, en donde se producen fragmentos de fibrinógeno que se adhieren a las plaquetas e impiden su función.

La causa más frecuente de trombocitopatía adquirida la constituye la ingesta de ácido acetilsalicílico que inhibe por acetilación de manera irreversible las enzimas de la vía del ácido araquidónico, en particular la ciclooxigenasa, alterando el funcionamiento plaquetario (cuadro 32-5).

BIBLIOGRAFÍA

- Coller BS, Mitchel WB, French DL.** Hereditary qualitative platelet disorders. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams' Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1795-1832.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Bleeding disorders caused by vascular and platelet abnormalities. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). Essential haematology. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;250-260.
- Laffan MA, Manning RA.** Investigation of haemostasis. En: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). Dacie and Lewis Practical haematology. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;339-390.

- Lee PH, Gallo RL.** The vascular purpuras. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1857-1866.
- Parker SL.** Qualitative disorders of platelet function. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;573-1589.
- Rao AK.** Acquired qualitative platelet defects. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;905-920.
- Rao AK.** Inherited abnormalities of the platelet membrane: Glanzmann thromboasthenia, Bernard Soulier syndrome, and other disorders. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;921-943.
- Rees MM, Rodgers GM.** Bleeding disorders caused by vascular abnormalities. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;573-1589.

Enfermedades hemorrágicas por defectos de la fase plasmática y de la fibrinólisis

33

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

● Enfermedades por defectos en los factores plasmáticos

Las alteraciones de la fase plasmática de la hemostasia o coagulación propiamente dicha se denominan coagulopatías. Éstas pueden ser congénitas o adquiridas. Las coagulopatías congénitas, por lo general, afectan a un solo factor de la coagulación, y según la magnitud de afectación pueden aparecer en la infancia, en la adolescencia, o hasta en la madurez. En ocasiones sólo se pueden detectar por un análisis de laboratorio. Las coagulopatías adquiridas, en general, afectan a varios factores de la coagulación en forma simultánea, y además también pueden alterar la fase celular de la hemostasia (trombocitopatía o trombocitopenia).

Coagulopatías congénitas

En estas enfermedades, los factores de la coagulación son los que se encuentran anormales. Esta anomalía puede ser en la cantidad de proteína circulante o en la función de la misma; pueden ser hereditarias o adquiridas, de un solo factor o múltiples.

Hemofilia

DEFINICIÓN

A la deficiencia de factor VIII se le denomina hemofilia A, en tanto que a la de factor IX se le llama hemofilia B. Hay similitudes entre ambos tipos de hemofilia; así podemos decir que, aunque clínicamente son indistinguibles, la gravedad del cuadro clínico es mayor en la hemofilia A que en la B. La distinción entre ambas no tan sólo tiene un interés académico sino que es importante por su tratamiento, debido a las diferencias existentes entre las moléculas de los factores VIII y IX; se producen en lugares distintos (el endotelio para el factor VIII y el hepatocito para el IX); tienen vidas medias diferentes (15 h para el factor VIII y 24 h para el IX), y poseen unas características de estabilidad distintas (el factor VIII es lábil, en tanto que el IX es estable en conservación a 4°C).

El cuadro clínico variará según la concentración plasmática del factor deficiente; así definimos a una hemofilia como grave, cuando la concentración de este factor es inferior al 1%, moderada cuando está entre 1 y 5%, y una hemofilia leve cuando tal concentración está entre 5 y 30%. El tipo de hemofilia (A o B), junto con la concentración del factor, hace que el pronóstico sea muy variable de un caso a otro.

La hemofilia A o B tiene una herencia recesiva ligada al cromosoma X (ligada al género); ello significa que, en la hemofilia, la mujer no padece la enfermedad sino que la transmite a los descendientes varones, en tanto que sus hijas podrán ser o no portadoras. Un ejemplo de herencia la tenemos en la transmisión en la familia real española.

CUADRO CLÍNICO

Es importante subrayar que existe una relación directa entre la cantidad de factor en el plasma y la frecuencia y gravedad de los fenómenos hemorrágicos.

Una característica importante de la hemorragia que aparece en la hemofilia es la dificultad para controlarla. Otra característica la constituye la inexistencia de hemorragias espontáneas, ya que todas son provocadas, aun por un mínimo traumatismo, en ocasiones casi inaparente (p. ej., el hecho de despojarse de una camiseta por la cabeza puede provocar hemartrosis del hombro). Los síntomas y el pronóstico de los enfermos hemofílicos giran alrededor de la frecuencia con la cual aparece la hemorragia. No es raro encontrar anemia debida a la alta frecuencia de hemorragia.

Los pacientes con hemofilia grave presentan hemorragia espontánea de repetición; las grandes articulaciones, como el codo, la rodilla, la cadera, los tobillos, son los más afectados, aunque los enfermos pueden tener hemorragia digestiva y hematuria graves. En los individuos con hemofilia moderada y leve, por lo general la hemorragia no es espontánea y los sangrados se presentan posterior a traumatismos leves o extracciones dentales.

Según se localice la hemorragia podemos distinguir:

Externa

- Cutáneas. Son poco graves.

- Mucosas. Su gravedad depende de la magnitud; distinguimos:
 - ♦ Cavidad bucal, en la lengua o carrillos.
 - ♦ Fosas nasales, en forma de epistaxis.
 - ♦ Vejiga o pelvis renal, sobre todo secundaria a litiasis renal; en estos casos se produce hematuria, y la presencia de un coágulo dentro de las vías urinarias provocará más hematuria por las lesiones en la pared mucosa.

Interna

- Subcutáneas: aparecen a distancia de donde ha existido la lesión.
- Hematomas musculares: son muy dolorosos y pueden producir compresión de vasos o ser confundidos con otros procesos; así, la hemorragia dentro del músculo psoas puede confundirse con una crisis de apendicitis aguda.
- Tejido conjuntivo.
 - ♦ Renal.
 - ♦ Piso de la boca.
 - ♦ Retroorbitario.
- Serosas: la más común de las hemorragias en la hemofilia es la hemartrosis; con frecuencia es recidivante y genera una hipertrofia de la membrana sinovial con degeneración del cartílago.

DATOS DE LABORATORIO

Básicamente, el laboratorio muestra un tiempo de tromboplastina parcial (TTP) prolongado con un tiempo de protrombina (TP) normal. En muy raras ocasiones y sobre todo en los pacientes con enfermedad leve o moderada, el TTP puede ser normal y esto se explicaría por un aumento compensador en otros factores procoagulantes.

Los resultados de laboratorio característicos de la hemofilia son:

- Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria normales.
- Tiempo de sangrado normal.
- Tiempo de coagulación normal o levemente prolongado.
- Tiempo de tromboplastina parcial prolongado.
- Tiempo de tromboplastina parcial diferencial anormal: con suero envejecido cuando es deficiencia de VIII y plasma normal adsorto cuando es deficiencia de IX.
- Tiempo de protrombina normal.
- Las pruebas específicas (factores VIII y IX) son diagnósticas de la enfermedad.

PRONÓSTICO

El pronóstico de un accidente hemorrágico en la hemofilia depende de la localización del mismo. Es curioso observar que el dolor que acompaña a las hemartrosis cede al desaparecer la hemorragia.

El pronóstico a largo plazo de la hemofilia depende de la frecuencia de accidentes hemorrágicos que se producen, lo que condiciona las secuelas de los mismos y la cantidad de factor que se repone. El pronóstico se complica con la aparición en el paciente de enfermedades transmitidas por la sangre, como la hepatitis (B o C) o el VIH/SIDA y la aparición de anticuerpos inhibidores.

TRATAMIENTO

En el tratamiento de la hemofilia deben tenerse en cuenta cinco circunstancias:

Tipo de hemofilia. El factor a reponer depende si se trata de una hemofilia A o B (factor VIII en el primer caso o IX en el segundo).

Vida media del factor administrado. Los factores de la coagulación poseen distintos tiempos de desaparición del torrente circulatorio. El factor VIII presenta una primera fase de estabilización y una segunda de aclaramiento progresivo que dura 12 h, en tanto que en el caso del factor IX esta etapa dura 24 h. Este hecho condiciona la frecuencia de reposición del factor carente, cada 12 h en la hemofilia A y cada 24 h en la B.

Gravedad de la hemofilia. La cantidad de factor que se administra depende de la concentración previa de factor VIII o IX que posee el enfermo.

Efecto esperado. Una unidad de factor VIII o IX equivale a la cantidad de factor VIII o IX existente en 1 ml de plasma de individuos normales. Cuando se administra una unidad de factor VIII por kg de peso, aumenta en 2% la actividad del mismo, en tanto que una unidad de factor IX la incrementa en sólo 1%. Para que un enfermo que posee 0% de factor VIII convierta su concentración en 100%, es necesario administrar 50 unidades/kg de peso y por dosis. Así, en caso de infundir plasma, para un enfermo de 70 kg de peso se necesitarían 3500 unidades (50 U × 70 kg), o lo que es lo mismo 3500 ml de plasma normal (3.5 L de plasma), y como la vida media del factor VIII es de 12 h, deben administrarse cada 12 h, algo imposible de realizar. Por ello, se utilizan concentrados de factor VIII.

Procoagulantes. En ocasiones, las hemorragias superficiales o fácilmente cuantificables es posible tratarlas con administración general o local de antifibrinolíticos sintéticos (ácido aminocaproico, ácido tranexámico).

Coagulopatías adquiridas

Las coagulopatías adquiridas se caracterizan por afectar a varios factores de la coagulación, en ocasiones también a la hemostasia primaria. Son secundarias a otras enfermedades, las cuales pueden manifestarse o bien ser la hemorragia la primera manifestación de la enfermedad subyacente.

Deficiencia de vitamina K

La vitamina K fue descubierta por Dam en 1936, al observar en los pollos una enfermedad hemorrágica que se corregía al

administrar un producto liposoluble, de ahí el nombre de K (*Koagulation*). Esta sustancia se encontraba en los vegetales con hojas verdes y en los aceites vegetales.

La vitamina K procede de los alimentos que ingerimos o bien puede producirse por las bacterias del intestino. Para su absorción, necesita una mucosa gástrica en perfectas condiciones, y la presencia de sales biliares (liposoluble). Una vez absorbida, a través de la porta llega al hígado donde en el hepatocito se convierte en forma de epóxido, forma activa que actúa sobre los factores sintetizados por el hígado y les agrega un segundo ácido glutámico en posición γ (gamma-carboxilación), permitiéndoles de esta manera que se anclen sobre los fosfolípidos de las membranas activadas. Este segundo ácido glutámico es el sitio de unión con el calcio y por tanto es imprescindible para su función en la hemostasia.

La síntesis de estos factores se lleva a cabo en dos pasos: primero, se produce una cadena polipeptídica en el ribosoma del hepatocito, lo cual es independiente de la vitamina K, y segundo, la segunda carboxilación se agrega al ácido glutámico a través de una carboxilasa, lo cual es dependiente de la vitamina; cuando ésta está deficiente, se sintetizan análogos afuncionales de los factores de la coagulación (estos análogos se conocen como PIVKA).

Los factores que pueden verse afectados por la carencia de vitamina K se denominan dependientes de vitamina K y son los factores II, VII, IX y el X.

CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA K (CUADRO 33-1)

Provocadas. La causa actualmente más frecuente de hipovitaminosis K es la administración de fármacos con actividad anticoagulante (cumarínicos), que asemejan la vitamina K, compitiendo con ella en su absorción, pero en el hígado son incapaces de convertir las moléculas de la coagulación en su forma activa.

Hepatopatía. Puede suceder que no se sinteticen los factores de la coagulación por alteración del hepatocito que no metaboliza la vitamina K. Dado que en los enfermos con hepatopatía crónica es frecuente la existencia conjunta de una deficiencia de síntesis de factores de la coagulación y de una incorrecta gamma-carboxilación, se puede realizar la prueba de reserva hepática, que consiste en observar cómo se modifica el tiempo de protrombina tras la administración de vitamina K. Si se modifica, indica que existe un componente colestásico, en tanto que si no se modifica indica una falta de producción de los factores.

Falta de aporte. La deficiencia de tipo nutricional es rara; sin embargo, hoy en día se puede observar con las dietas desequilibradas, sobre todo en ancianos. Durante el tratamiento con antibióticos por tiempo prolongado, o en el recién nacido, es factible una ausencia de la flora intestinal que produce parte de la vitamina K que necesitamos.

Disminución de la absorción. En el síndrome de malabsorción, por alteración de la pared intestinal, es posible que no se pueda absorber la vitamina K. Una obstrucción de las vías biliares, como podría ocurrir en las neoplasias, o cuando se administran sustancias que quelan las sales biliares (colestiramina), la vitamina K no puede absorberse.

● Cuadro 33-1

Causas de deficiencia de vitamina K

Periodo neonatal
Obstrucción biliar crónica
Diarrea crónica
Antibióticos orales no absorbibles
Alimentación parenteral total
Tratamiento con anticoagulantes orales*

*Los anticoagulantes orales no producen una deficiencia real sino funcional, ya que éstos bloquean la segunda carboxilación.

Clínicamente, la deficiencia de la vitamina K se manifiesta por los datos clínicos de la enfermedad causante de la deficiencia (anticoagulación, litiasis vesicular, etc.) y por hemorragia cutánea difusa ocasionalmente profusa. Por lo general, es un resultado de laboratorio y los pacientes sangran cuando se someten a estrés (cirugías, punciones, etc.).

Mediante pruebas de laboratorio se manifiesta por:

- Morfología y recuento plaquetario normales.
- Tiempo de sangrado normal.
- TTP prolongado que se corrige con plasma adsorto normal.
- TP prolongado que se corrige con suero normal envejecido.
- Los estudios para los efectos II, VII, IX y X son diagnósticos.

Tratamiento de la deficiencia de la vitamina K. Dependerá de la presencia o no de hemorragia, el lugar donde se produzca y si se sospecha deficiencia.

Si hay hemorragia profusa (que pueda provocar un cuadro de anemia aguda), o bien una hemorragia pequeña, pero que afecte los órganos vitales, se neutraliza la coagulopatía administrando plasma fresco, la corrección es inmediata. Cuando la hemorragia es leve o no afecta órganos vitales puede administrarse vitamina K intravenosa (forma hidrosoluble o emulsionada en perfusión lenta), corrigiéndose el trastorno casi en las siguientes 6 h. Si hay deficiencia importante pero no hemorragia, y se requiere normalizar el trastorno (todos los casos, a excepción de los provocados por administración de cumarínicos), se administra vitamina K oral si no hay trastorno de la absorción, o bien parenteral (intravenosa). Cuando se ha producido una sobredosificación de anticoagulantes orales e interesa neutralizar su efecto sin revertir la anticoagulación, puede administrarse 1 o 2 mg de vitamina K.

Enfermedades hepáticas. En el enfermo que tiene una hepatopatía, sea crónica o aguda, se pueden presentar fenómenos hemorrágicos por diversos mecanismos que abarquen casi todas las fases de la hemostasia.

Síntesis defectuosa de los factores de la coagulación. Ya se ha comentado que los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado y, por ende, con una hepatopatía; la síntesis de estos factores se verá disminuida; también se ha comentado

la posibilidad de producir factores dependientes de vitamina K defectuosos o disminuidos en cantidad.

Alteraciones del número de las plaquetas. Puede deberse tanto a la existencia de un hiperesplenismo que provoca un mayor secuestro de plaquetas por el bazo o a autoanticuerpos, como sucede en la hepatitis crónica activa.

Alteraciones del funcionamiento de las plaquetas. En las hepatopatías existen circulando fragmentos del fibrinógeno que poseen capacidad procoagulante y de adherencia a la superficie plaquetaria, pero son incapaces de adherirse entre sí, impidiendo la agregación plaquetaria.

Fibrinólisis aumentada. Los factores activados de la coagulación se deben depurar por el hígado, en particular los factores del sistema de la fibrinólisis. Cuando el hígado está disfuncional, esta depuración no se realiza y los factores de la fibrinólisis tienen una vida media más larga y pueden generar un consumo acelerado del fibrinógeno y contribuir con la hemorragia.

Coagulopatía de consumo. Los factores de la coagulación son desactivados por anticoagulantes naturales o por el hígado; por ello, su funcionamiento defectuoso puede propiciar un aumento de factores activados circulantes.

Coagulación intravascular diseminada

DEFINICIÓN

Se puede definir a la coagulación intravascular diseminada (CID) como una alteración siempre secundaria a un proceso subyacente, que puede ser aguda o crónica y que se caracteriza por una activación anormal del mecanismo de coagulación, generación de trombina a nivel de la microcirculación, consumo de plaquetas y factores de la coagulación y activación del mecanismo de fibrinólisis que llevan al paciente a un estado crítico en el que coexisten trombosis microvascular y hemorragia clínica.

SINONIMIA

A lo largo de los años, esta enfermedad ha sido reconocida por una gran diversidad de nombres, entre ellos: síndrome de coagulación y trombosis intravascular, coagulopatía por consumo, síndrome de fibrinólisis intravascular difusa, y otros; sin embargo, el más ampliamente reconocido es el de coagulación intravascular diseminada, aunque ninguno de los nombres mencionados explica por completo los fenómenos fisiopatológicos que se suceden en esta enfermedad.

CAUSAS (CUADRO 33-2)

Ya que la CID es una alteración siempre secundaria, existe una gran variedad de alteraciones capaces de desencadenar la serie de mecanismos anormales en la CID. Estas alteraciones se agrupan dependiendo de la forma en que activan al mecanismo hemostático.

Infecciones. Las más frecuente son las causadas por los gérmenes gramnegativos, en especial las de origen intestinal (*E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, etc.); en general, abarcan más del 70% de los casos.

● Cuadro 33-2

Etiología de la coagulación intravascular diseminada

Lesiones tisulares
Traumatismo: aplastamiento, lesión cerebral
Lesiones térmicas: quemaduras, congelaciones
Asfisia-hipoxia
Rabdomiólisis
Embolia grasa
Hiperpirexia maligna
Cáncer
Tumores sólidos
Leucemias
Infecciones
Bacterianas
Virales
Protozoos
Otras
Trastornos vasculares
Tumores vasculares
Cirugía de derivación aortocoronaria
Vasculitis
Trastornos inmunes
Anafilaxia
Reacciones transfusionales hemolíticas
Fármacos (quinina, interleucina 1)
Activación enzimática directa
Pancreatitis
Venenos de serpientes
Otros trastornos
Necrosis hepática fulminante
Cirrosis hepática
Derivación de Le Veen
Infusión de concentrados de protrombina
Síndrome urémico hemolítico
Choque hemorrágico y síndrome encefalopático
Complicaciones del embarazo
Desprendimiento de placenta
Embolia de líquido amniótico
Eclampsia y preeclampsia
Aborto inducido por solución salina
Retención de feto muerto
CID neonatal
Infección
Enfermedad de la membrana hialina
Policitemia
Trombosis de los grandes vasos
Púrpura fulminante [déficit de proteínas C o S]

ACCIDENTES OBSTÉTRICOS

Todos ellos están incluidos: placenta previa, feto muerto retenido, desprendimiento prematuro de placenta, embolia de líquido amniótico.

Cáncer. Prácticamente cualquier tipo de cáncer es capaz de generar una CID; sin embargo, los más frecuentemente involucrados son los de tubo digestivo; las leucemias, en especial la leucemia promielocítica aguda y la que tiene componente monocítico; algunos tumores del sistema nervioso central, y el cáncer diseminado.

Otros. En este grupo se incluye una serie diversa de situaciones anormales, como desequilibrio acidobásico, síndrome de aplastamiento, mordedura de serpientes e insectos, quemaduras, hemólisis importante, destrucción plaquetaria aumentada, etcétera.

FISIOPATOLOGÍA

El inicio de la CID se puede desencadenar mediante tres diferentes mecanismos, según el sitio del mecanismo hemostático (cuadro 33-3).

Activación de la vía intrínseca. En este mecanismo, el sistema activador de contacto de la vía intrínseca es activado al ponerse éste en relación con sustancias o estructuras cargadas con carga eléctrica negativa. Se sabe que las bacterias, en especial las gramnegativas, tienen carga eléctrica negativa en su superficie; lo mismo ocurre con los virus, pero en esta situación, lo que sucede es que los complejos antígeno-anticuerpo lesionan el endotelio vascular, desencadenando de esta forma la coagulación. En este mismo mecanismo se incluyen los desequilibrios acidobásico, el estado de choque y otros.

Activación de la vía extrínseca. La entrada de sustancias tromboplásticas, el factor tisular o TBPL (tromboplastina tisular) a la circulación activa de manera inmediata el mecanismo de coagulación a través de la vía extrínseca. La TBPL tiene como principal función la de activar al factor VII de la coagulación. En este mecanismo se incluyen principalmente los accidentes obstétricos, el cáncer, el síndrome de aplastamiento, las leucemias, las quemaduras, la hemólisis intravascular grave y la lisis plaquetaria importante.

Activación del factor II (protrombina). Los venenos de serpientes, en particular las de cascabel; los piquetes de insectos; la hemólisis grave intravascular y, en general, cualquier situación anormal en la que hay un incremento marcado en la concentración de fosfolípidos en la sangre son capaces de activar de manera directa la protrombina para convertirla en trombina.

El común denominador de los tres mecanismos mencionados es la formación en exceso de trombina dentro de los

vasos. Esta trombina ataca al fibrinógeno y lo transforma en fibrina, produciendo así el coágulo con el consecuente consumo de factores de la coagulación, el consumo de plaquetas y, al final, la activación del sistema de fibrinólisis (fig. 33-1).

Al activarse la fibrinólisis se incrementan los niveles circulantes de plasmina, lo que trae en consecuencia una lisis acelerada de los coágulos formados previamente, el incremento de los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina y las manifestaciones clínicas secundarias.

En resumen: ante una enfermedad subyacente, la coagulación se activa de manera anormal por tres mecanismos diferentes, lo que genera un exceso de trombina en la circulación, trombosis intravascular a nivel de la microcirculación con el consecuente consumo de plaquetas y factores de la coagulación y el daño tisular, activación de la fibrinólisis que origina lisis de los coágulos formados, aumento de la concentración de los productos de degradación de la fibrina y del fibrinógeno y, por último, las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación clínica primordial en esta enfermedad es la hemorragia. Ésta se puede presentar de modo evidente, y en este caso, debe ser por dos o más sitios y de manera simultánea, es decir, un paciente puede estar sangrando de vías urinarias, digestivas y piel. El sitio más frecuente de sangrado es la piel y se presenta en forma de petequias, equimosis y hematomas superficiales; sin embargo, se pudieran asociar hemorragias de cavidades a la hemorragia cutánea. En ocasiones, sólo se manifiesta por tendencia hemorrágica, es decir, por los sitios de venopunción, al aplicar el manguillo del esfigmomanómetro o al aplicar torniquetes para la toma de exámenes de laboratorio.

Además de la hemorragia se presentarán los signos y síntomas de la enfermedad desencadenante y se pudieran encontrar datos de choque, acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda, alteraciones neurológicas y dificultad respiratoria con insuficiencia.

El curso de la enfermedad es rápidamente progresivo y el desenlace es casi letal a un plazo muy corto. La causa más frecuente de muerte es hemorragia en órganos vitales, como el cerebro, los pulmones y otros, asociada a los signos clínicos de una insuficiencia multiorgánica de instalación súbita.

DIAGNÓSTICO

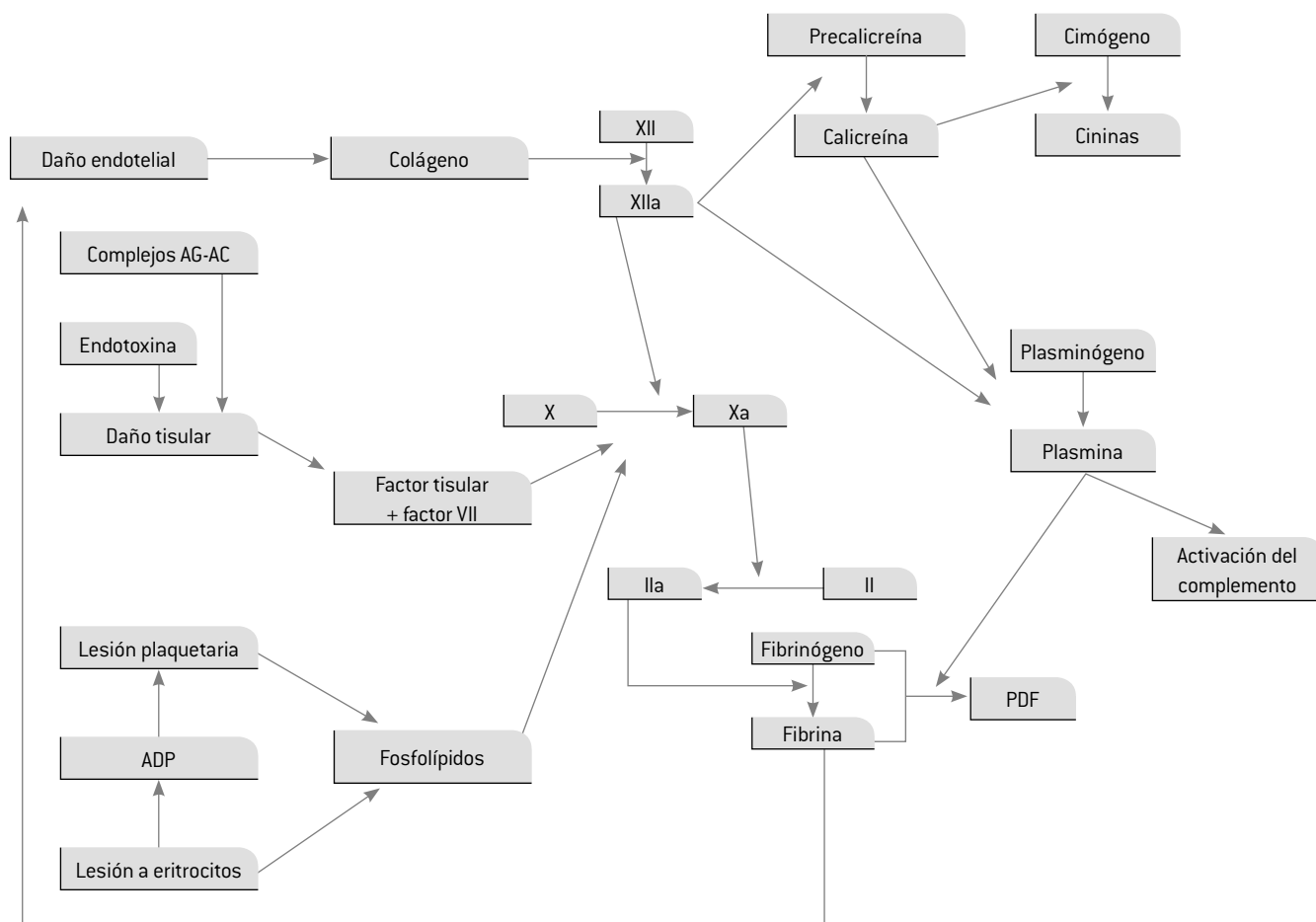
El diagnóstico de esta grave enfermedad se sustenta en parámetros clínicos y de laboratorio.

Parámetros clínicos. El paciente debe, por necesidad, tener una enfermedad subyacente capaz de desencadenar la CID; no se reconoce a la fecha la CID primaria. Junto con la enfermedad subyacente, ha de presentar un cuadro clínico sugerente de CID, es decir, hemorragia anormal por dos o más sitios de manera simultánea, signos clínicos de disfunción multiorgánica (insuficiencia renal, respiratoria, neurológica, cardíaca, etc.) y estado de choque (generalmente).

● Cuadro 33-3

Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada (CID)

Lesión endotelial
Agentes infecciosos
Acidosis
Virus
Toxinas
Liberación de tromboplastina tisular
Hemólisis, trombocitólisis
Accidentes obstétricos
Síndrome de aplastamiento
Conversión de fibrinógeno-fibrina
Venenos de serpientes
Toxinas de insectos
Hemólisis, trombocitólisis



● **Figura 33-1**
Coagulación intravascular diseminada: fisiopatología.

Parámetros de laboratorio. Estos parámetros son derivados del mecanismo fisiopatológico en el cual hay consumo de factores, trombosis y fibrinólisis. Se han dividido en (cuadro 33-4):

Criterios mayores: tiempo de protrombina, trombotoplastina parcial, ambos, anormales, trombocitopenia e hipofibrinogemia.

Criterios menores: tiempo de trombina prolongado, aumento en los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina y lisis de euglobulina anormal o incremento del dímero D.

Se requieren tres de los criterios mayores o dos de los criterios mayores más dos de los criterios menores para establecer el diagnóstico de CID.

● **Cuadro 33-4**
Diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada por laboratorio

Criterios mayores	Criterios menores
TP, TTP prolongados	Tiempo de trombina prolongado
Recuento de plaquetas disminuido	Productos de degradación del fibrinógeno altos
Cuantificación de fibrinógeno baja	Lisis de euglobulina anormal

Además de los datos de laboratorio mencionados se pueden encontrar: disminución de la AT-III, reducción de las proteínas C y S, anemia de tipo hemolítico microangiopático, incremento de los fibrinopéptidos A y B y otros de menor importancia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la CID debe dirigirse a cuatro puntos importantes:

Identificar y erradicar en la medida posible la enfermedad subyacente. Mientras esto no se logre, el control definitivo de la CID no se alcanzará.

Detener la trombosis intravascular. Hay una gran controversia en el uso de anticoagulantes generales como la heparina en esta enfermedad. Aquellos que están a favor la recomiendan junto con grandes cantidades de plasma fresco, ya que se ha demostrado que en más del 75% de los casos, existe un consumo de antitrombina III y ésta es el cofactor de la heparina, de suerte que, al no haber suficientes cantidades de AT-III, la heparina no funcionaría. Esto plantea además una disyuntiva que sería la utilización de anticoagulantes generales en un paciente que se encuentra sangrando de manera activa y abundante.

Aquellos que están en contra del uso de este tipo de sustancias sostienen que con sólo la reposición de los factores que se están consumiendo en la CID sería suficiente para controlar la enfermedad y sólo en ciertas situaciones especiales, como el caso del paciente que tiene LAM-M3 o algún otro tipo de cáncer y que va a ser sometido a quimioterapia, estaría justificada la heparina de manera profiláctica, pues se ha demostrado que en estos pacientes, la CID se desarrolla al inicio del tratamiento.

Se requieren tres criterios mayores, o dos criterios mayores más dos criterios menores para establecer el diagnóstico de CID.

Reposición de los factores de coagulación. En la fisiopatología de la CID está perfectamente demostrado que hay consumo de plaquetas y factores plasmáticos, por lo que se recomienda la reposición de éstos. Las plaquetas deben transfundirse tanto como sea necesario. Las dosis recomendadas son de un concentrado de plaquetas por cada 10 kg de peso corporal y por dosis, siendo éstas tan frecuentes como lo considere el médico tratante. Los factores de la coagulación se repondrán con plasma fresco o fresco congelado y a dosis de 20 ml/kg de peso corporal y por dosis, y éstas serán cuando menos dos veces al día.

Inhibir la fibrinólisis. A este respecto, se ha considerado que ya que uno de los principales mecanismos anormales en la CID es la fibrinólisis, sería conveniente inhibirla con sustancias antifibrinolíticas; sin embargo, la evidencia disponible muestra que la mortalidad es mayor en aquellos pacientes a los que se les aplicaron estas sustancias, en comparación con los que sólo recibieron terapia de restitución de factores. Por motivo, no es recomendable su uso para el tratamiento de la CID.

PRONÓSTICO

La identificación y cura de la alteración que desencadena la coagulación son también de principal importancia para seleccionar una respuesta terapéutica. Aparte del tratamiento específico de la enfermedad causante, el tratamiento de la CID está basado por una parte en anticoagulantes (heparina) para parar la coagulación intravascular y la integración trasfusional con hemoderivados y concentrados de plaquetas para corregir la deficiencia hemostática secundaria al consumo masivo de los factores de coagulación.

Por otro lado, se necesitan métodos directos para controlar el estado de choque, la afección cardiorrespiratoria y la insuficiencia renal aguda que con frecuencia complican el curso del síndrome de desfibrinización.

El éxito terapéutico depende de una intervención a tiempo aliada mediante medidas adecuadas para cada caso individual.

En general, se supone que la supervivencia de los enfermos con CID dependerá de la enfermedad causal; sin embargo, casi 75 a 80% de los enfermos con CID por problemas de tipo ginecológico tienen una evolución favorable dependiendo de la causa de la CID. Por otro lado, en los que presentan CID asociada con sepsis o infecciones generalizadas, la mortalidad alcanza 80%. Se han encontrado algunos factores de riesgo que pudieran afectar el pronóstico de los enfermos con CID,

entre ellos factores como la presión arterial, el pH, la temperatura y otros (cuadro 33-5).

● Alteraciones de la fibrinólisis

Las enfermedades en el mecanismo fibrinolítico son padecimientos raros. Se han clasificado en congénitas y adquiridas; estas últimas son, con mucho, las más frecuentes.

Alteraciones primarias

La forma más pura y simple de la hiperfibrinólisis primaria resulta como complicación de la terapia trombolítica; por otro lado, hay algunas enfermedades que, sin el uso de trombólisis, se presentan con un síndrome fibrinolítico primario.

Terapia trombolítica

Se introdujo hace algunos años y tiene como objetivo final la disolución del coágulo formado dentro de los vasos sanguíneos *in vivo*. Consiste en la administración exógena de activadores del plasminógeno, principalmente estreptocinasa y urocinasa. De manera característica, la administración de estas sustancias se acompaña de una fibrinólisis sistemática puesta de manifiesto por los estudios de laboratorio; sin embargo, las manifestaciones hemorrágicas sólo se van a presentar cuando hay un factor asociado como escaras, punciones, etc., y si se presenta la hemorragia por lo general es grave.

Mediante laboratorio se va a reconocer por qué las pruebas que valoran esta fase se encuentran anormales: lisis de euglobulinas, disminución en la α_2 -antiplasmina, disminución de la α_2 -microglobulina, gelación de la protamina positiva y aumento de los productos de gradación del fibrinógeno y la fibrina.

Fibrinólisis primaria

Se le denomina de esta forma para distinguirla de la fibrinólisis que se observa alrededor de un trombo (fibrinólisis secundaria).

Esta situación no es aceptada en general. Hay sólo algunos informes en donde se presenta una enfermedad que cursa con fibrinólisis sin signos de alteraciones en otras fases de la coagulación. Por lo general, los padecimientos asociados

● Cuadro 33-5

Factores pronósticos en coagulación intravascular diseminada

Factor	Parámetro
Hipotensión	pH < 7.18
Acidemia	
Hipotermia	Temperatura < 34°C
Transfusión masiva	> 10 unidades de concentrado celular o plasma fresco congelado o plaquetas
Coagulopatía	TP > 16 s o TTP > 50 s

con esta complicación son neoplasias: de próstata, páncreas, leucemias; sin embargo, hay otros, como el lupus eritematoso diseminado y la cirrosis hepática. Es probable que en estas situaciones exista en realidad fibrinólisis primaria; sin embargo, no siempre es posible descartar una CID con seguridad. Es un proceso raro, que se produce por: aumento de activadores del plasminógeno en circulación. En tratamientos trombolíticos, cirugía urogenital (la orina y los tejidos urogenitales son ricos en activador del plasminógeno), derivación cardiopulmonar (por ello, se reducen las hemorragias al añadir un inhibidor de la fibrinólisis: aptrotina), neoplasias (carcinomas de próstata y en un subgrupo de enfermos con leucemia aguda promielocítica que producen activador del plasminógeno).

DISMINUCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA PLASMINA/PLASMINÓGENO

Enfermedades hepáticas (por reducción de la síntesis), amiloidosis (absorción de la α_2 -antiplasmina sobre la fibrina) y trastornos hereditarios (raros) de α_2 -antiplasmina, y PAI (inhibidor del activador tipo tisular del plasminógeno).

Reducción del aclaramiento hepático de la plasmina o de los activadores del plasminógeno. Trasplante hepático, hepatopatía terminal con hipertensión portal.

CUADRO CLÍNICO

La hemorragia debida a fibrinólisis sistémica general es muy intensa. Debe sospecharse cuando aparece sangrado en capa en los lugares de venopunción previa. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio, pero es prominente en los lugares donde se ha practicado una incisión quirúrgica o ha existido un traumatismo. Puede presentarse hemorragia cerebral, con más frecuencia que en las otras coagulopatías (adquiridas y congénitas) o en trastornos de la hemostasia primaria.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La diferencia entre una CID y una fibrinólisis primaria radica casi de manera exclusiva en el recuento de plaquetas, ya que en la primera están disminuidas, en tanto que en la segunda son generalmente normales; cabe mencionar que esto no es una regla y que en la CID las plaquetas pueden estar normales, aunque rara vez.

Si la prueba de lisis de las euglobulinas es normal, podemos desechar este diagnóstico. No así lo contrario. En la actualidad, hay pruebas de ELISA que permiten determinar los complejos plasmina- α_2 -antiplasmina y detectar la fibrinólisis primaria. También la dosificación del fibrinógeno permite detectar la fibrinólisis primaria; así, una rápida caída es indicativo de esta alteración; la existencia de un valor moderadamente alto de dímero D y muy alto de otro estudio que cuantifica los PDF (*Thrombo-Wellco test*) es sugerente de este proceso. Hoy en día hay pruebas que permiten detectar y cuantificar los péptidos B β 1-42 (aumentado en la fibrinogénesis), B β 15-42 (aumentado en la CID) y el fragmento E.

TRATAMIENTO

Sólo se realizará si la hemorragia es importante y la fibrinólisis es aguda. Deben administrarse productos sanguíneos (plasma fresco que posee la α_2 -antiplasmina y factores de la coagulación), crioprecipitado (que aporta el fibrinógeno y el factor VIII) y las plaquetas (para corregir el defecto plaquetario). En algunos pacientes se necesitará el ácido aminocaproico o el ácido tranexámico.

FIBRINÓLISIS SECUNDARIA

La forma más frecuente de presentación es la asociada a una CID. Como ya se mencionó durante el proceso de coagulación intravascular, el sistema fibrinolítico es sobreestimulado por la liberación de activadores de plasminógeno que provocan una hiperplasminemia que no es posible ser inhibida por la α_2 -antiplasmina y destruye además de la fibrina que se ha depositado en la microcirculación al fibrinógeno que se halla en la circulación.

Los pacientes van a desarrollar hemorragia importante diseminada y profusa y por el laboratorio se va a reconocer por las pruebas de CID más una disminución en el plasminógeno y la α_2 -antiplasmina y un aumento en los complejos plasmina- α_2 -antiplasmina. Se puede encontrar también trombocitopenia, lisis de euglobulinas anormal y las pruebas de paracoagulación (gelación de protamina o etanol) positivas.

Alteraciones hereditarias de la fibrinólisis

Deficiencia de la α_2 -antiplasmina

Es un padecimiento raro y se ha descrito sólo en dos familias. Aparentemente es un padecimiento heredado de manera autosómica recesiva y en los sujetos homocigotos los niveles detectables en la sangre son de 2%.

Clínicamente se manifiesta por hemorragia que puede ser grave, por lo general espontánea. Mediante laboratorio, todos los estudios de coagulación son normales y se diagnostica por la medición de esta proteína por métodos inmunológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Feinstein DI, Marder VJ, Colman RW.** Consumptive thrombohemorrhagic disorders. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1197-1233.
- Friedman KD, Rodgers GM.** Inherited coagulation disorders. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's Clinical hematology. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1619-1667.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Coagulation disorders. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). Essential haematology. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;261-272.
- Kane WH.** Factor VIII and hemophilia A. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). Hemostasis and thrombosis. Basic

principles and clinical practice. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;135-156.

Laffan MA, Manning RA. Investigation of haemostasis. En: Lewis SM, Bain BI, Bates L (eds.). *Dacie and Lewis Practical haematology*. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;339-390.

Mosesson MW. Hereditary abnormalities of fibrinogen. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TL (eds.). *Williams' Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1909-1927.

Roberts HR, Escobar M, White GC. Hemophilia A and hemophilia B. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1867-1886.

Rodgers GM. Acquired coagulation disorders. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1669-1712.

Selighson U, Zivellin A, Inbal A. Inherited deficiencies of coagulation factors II, V, VII, XI, and XIII and the combined deficiencies of factors V, and VIII of the vitamin K-dependent factors. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams' Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1887-1907.

Estado hipercoagulable. Trombofilia

34

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

● Definición del estado hipercoagulable

Con este término se definen las diversas alteraciones, sea heredofamiliares o adquiridas, cuya presencia predispone a fenómenos trombóticos tanto venosos como arteriales.

● Clasificación del estado hipercoagulable

En el cuadro 34-1 se presenta una clasificación detallada de los estados de hipercoagulabilidad.

La investigación simultánea de todas o incluso de la mayoría de estas alteraciones, aunque ideal, es poco práctica y con un costo muy alto. La orientación clínica, basada en los antecedentes personales, familiares y en los detalles clínicos de los fenómenos trombóticos, nos permitirá seleccionar los estudios de laboratorio más adecuados para cada caso en particular. En el cuadro 34-2 se presentan los datos clínicos que determinan un estado trombofílico.

● Cuadro 34-1

Enfermedades asociadas con trombofilia

Hereditarias	Adquiridas	De significado incierto
Deficiencia de antitrombina III	Resistencia a la proteína C activada	Aumento del factor II [protrombina]
Factor V R506Q (factor Leyden)	Deficiencia de antitrombina III	Glicoproteína rica en histidina
Deficiencias de proteínas C y S	Anticuerpos antifosfolípidos	Deficiencia de factor XII [factor Hageman]
Hiperhomocistinemia	Hiperhomocistinemia	Cofactor II de la heparina
Disfibrinogenemias	Hiperfibrinogenemia	
Alteraciones del sistema fibrinolítico	Criofibrinogenemia	
Aumento del factor VIII [factor antihemofílico]		

● Cuadro clínico del estado hipercoagulable

Deficiencia de antitrombina III (AT-III)

El descubrimiento de una disminución de la actividad de la AT-III representó el primer paso para el reconocimiento de un estado con tendencia a la trombosis, la trombofilia. La AT-III es una glicoproteína que se sintetiza en el hígado y es el mayor inhibidor fisiológico de la trombina que se genera durante el proceso de coagulación. Su efecto enzimático inhibidor incluye, además de la trombina, a los factores activados Xa, IXa y XIIa (Hageman). En condiciones fisiológicas, la inhibición de la trombina por la AT-III es relativamente lenta (actividad inactivadora de trombina); sin embargo, en presencia de heparina, la velocidad de inactivación de la trombina se incrementa de 1000 a 10 000 veces. La presencia de la AT-III es indispensable para que la heparina pueda ejercer su efecto anticoagulante. Esta cohesión "obligada" explica la rara observación de una aparente resistencia a la heparina cuando hay deficiencias notorias o alteraciones funcionales de la AT-III.

La molécula de AT-III contiene 432 aminoácidos y se sintetiza en el hígado. Sus funciones enzimáticas principales se concentran alrededor de dos dominios funcionales: un

● Cuadro 34-2

Aspectos clínicos sugerentes de trombofilia

Antecedente familiar de trombosis
Trombosis "idiopática" recurrente
Trombosis en edad temprana (menos de 40 años)
"Resistencia" al tratamiento anticoagulante convencional
Trombosis sin causa aparente
Asociación simultánea de trombosis venosas y arteriales
Asociación de trombosis con pérdidas fetales recurrentes
Trombosis venosas en sitios poco comunes
Necrosis dérmica inducida por warfarina
Púrpura neonatal fulminante

centro reactivo que actúa como receptor para la trombina y los otros factores preactivados, y la región captadora de heparina ubicada dentro de dos áreas contiguas de la zona terminal de la molécula.

Los distintos defectos moleculares de las proteínas de la coagulación se manifiestan básicamente por:

- Una disminución conjunta y proporcional del antígeno y de sus correspondientes funciones (defecto tipo I).
- Alteraciones funcionales sin modificación en las concentraciones del antígeno (defecto tipo II).

A la fecha, y según el tipo y localización de las mutaciones descritas, se han identificado cuatro alteraciones hereditarias claramente diferenciables (cuadro 34-3). Para identificarlas, se utilizan dos tipos diferentes de pruebas: las funcionales, que valoran específicamente la capacidad de interacción entre la trombina y la heparina y las inmunes, que usan anticuerpos purificados anti-AT-III para cuantificar al antígeno (inmunodifusión, método de Laurell, inmunoelectroforesis cruzada, etc.). Las mutaciones correspondientes a cada uno de estos defectos sólo pueden verificarse mediante la tecnología de amplificación y partición del ácido desoxirribonucleico (ADN, prueba de la transcriptasa inversa o PCR).

La incidencia de la deficiencia de AT-III en donadores de sangre es aproximadamente de 1 en 5000. El defecto tipo I que predispone a complicaciones tromboticas es poco frecuente; sin embargo, la variedad tipo II heterocigota, caracterizada por un defecto en la captación de heparina y que no conlleva riesgo trombotico, se ha estimado en una proporción de hasta 1 en 700 en individuos normales.

Para el tratamiento de estos defectos hemostáticos, no existe una terapia antitrombótica preventiva, ya que sólo se logran mantener los niveles hemostáticos de la AT-III mediante transfusiones repetidas de plasma o la administración de concentrados comerciales purificados de la proteína. En muchas ocasiones se aplican estas transfusiones durante los ataques de trombosis o embolia con sólo la sospecha diagnóstica basados en los antecedentes personales o familiares de trombosis. En condiciones óptimas se deben obtener las muestras de sangre para los análisis apropiados antes de la administración de transfusiones o de iniciar la terapia con heparina. La presencia de heparina en la circulación in-

vida las pruebas funcionales de laboratorio, pero no afecta la cuantificación de la proteína (determinación del antígeno AT-III). En los defectos puramente cuantitativos (reducción del antígeno AT-III, defecto tipo I), la tendencia trombotica se empieza a manifestar con niveles reducidos relativamente moderadas (25 a 30%) por debajo de los valores hemostáticos normales.

Factor V Leiden (resistencia a la proteína C activada)

En la superficie de las células endoteliales hay una proteína llamada trombomodulina (TM). Ésta interactúa con la trombina para activar a la proteína C de la coagulación e iniciar de esta manera el mecanismo anticoagulante natural de la sangre. La actividad enzimática procoagulante clásica de la trombina y que es independiente de la TM, consiste en la conversión del fibrinógeno en fibrina y en la intensificación de la activación de los factores V, VIII y XIII de la coagulación. La proteína C activada (PCa), integrante principal de uno de los sistemas anticoagulantes fisiológicos naturales, actúa mediante la neutralización de los factores de coagulación V y VIII previamente activados (Va y VIIIa).

A principios del decenio de 1990 se publicaron varias series de pacientes con trombosis venosa profunda que mostraban una resistencia poco común del factor Va a la acción inhibitoria de la PCa. Después, se comprobó que este defecto es muy común y se expresa con gran frecuencia (hasta 15%) en varios países europeos. La anomalía genética causante de este fenómeno se localizó, la mayoría de las veces (> 90%), en una mutación específica del factor V (FV 506Q), denominada factor "Leiden", por la ciudad en la cual fue inicialmente descrita.

La resistencia a la proteína C activada, el factor V Leiden, parece ser la alteración relacionada con más frecuencia con trombofilia. La variedad heterocigota produce un incremento de 5 a 10 veces la probabilidad de desarrollar una trombosis venosa, en tanto que en los homocigotos, esta probabilidad aumenta 50 a 100 veces. Se ha podido demostrar que la coexistencia de trombosis venosa y el factor V Leiden se detecta en más del 40% de los pacientes con antecedentes familiares de trombosis y en 20% de los casos sin antecedentes familiares, en tanto que la incidencia en la población normal es de sólo 5%. Este trastorno no conlleva necesariamente un riesgo

● Cuadro 34-3

Deficiencia de antitrombina III

Tipo de defecto	I	II	III	IV
Sitio de la alteración genética		Centro reactivo	Captación de heparina	Pleomorfa
Actividad del cofactor de heparina	d	d	d	d
Actividad inhibitoria de trombina	d	d	n	d
Antígeno antitrombina III	d	n	n	d
Antitrombina III por inmunoelectroforesis cruzada	n	n	a	a

d = disminuida; n = normal; a = anormal.

aumentado de trombosis arterial, a menos que se vincule con tabaquismo u otros factores predisponentes para trombosis arterial; en este caso, se puede ver facilitada la aparición de infarto de miocardio en personas jóvenes.

La confirmación de la resistencia a la PCa por el laboratorio se ha simplificado mediante la introducción de modificaciones simples en algunos de los procedimientos básicos de coagulación, como el tiempo de tromboplastina parcial. Cuando los resultados proporcionados por estas pruebas “simples” de laboratorio son inconclusos, se puede recurrir a la demostración de la mutación específica por análisis del DNA por la prueba de la transcriptasa inversa o PCR.

El tratamiento de los pacientes con resistencia a la proteína C activada con anticoagulantes orales (warfarina) de modo permanente no está indicado en los individuos heterocigotos, a menos que presenten crisis de trombosis venosa, o cuando haya un antecedente familiar notorio de trombosis. Los homocigotos para la anomalía deben ser anticoagulados de por vida.

Factor II (protrombina) G20210A

Este defecto representa una sustitución G-A (guanina-adenina) en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina. Se ha demostrado que su incidencia es sólo ligeramente menor a la del factor V Leiden, lo que la ubica como la segunda causa más frecuente de trombofilia hereditaria aun cuando su variedad homocigota es muy rara. La variedad heterocigota se ha hallado en 18% de los pacientes con antecedente familiar de trombosis (sólo 1% en grupos testigo), y en un 6.2% de individuos no seleccionados con primer ataque de trombosis venosa profunda (2.2% de prevalencia en testigos). Esta mutación no predispone a trombosis arterial, aunque al coexistir con otras alteraciones puede acentuarse el riesgo de enfermedad coronaria en gente joven. Casi todos los casos publicados cursan con un aumento simultáneo de la concentración de protrombina total, por lo general en un límite de 20 a 30% por arriba de los valores normales. La demostración inequívoca de esta alteración sólo se logra por técnicas genéticas de amplificación (PCR) y digestión enzimática del RNA y la comparación con las sondas moleculares apropiadas.

La experiencia general con esta anomalía todavía es limitada y persisten algunas incógnitas en cuanto a su real importancia clínica y a las medidas terapéuticas aplicables a heterocigotos y homocigotos. Durante los fenómenos trombóticos agudos en casos previamente diagnosticados, la transfusión de plasma estaría justificada aun cuando se desconoce el volumen, la frecuencia y el tiempo de administración requeridos, debido a la dificultad que hay para la cuantificación seriada de la proteína anormal. Desde el punto de vista profiláctico, no hay datos suficientes para recomendar un régimen anticoagulante permanente.

Deficiencias de las proteínas C y S de la coagulación

Estas dos proteínas que son dependientes de la vitamina K forman parte del sistema anticoagulante natural de la he-

mostasia. Tienen gran importancia, ya que limitan los efectos procoagulantes de los factores activados V y VIII (Va, VIIIa). La proteína C es la proteína principal del sistema, en tanto que la proteína S es su cofactor enzimático.

La proteína C (PC) está conformada por un par de cadenas, una cadena ligera y una cadena pesada con un total de 417 aminoácidos. La cadena ligera contiene los sitios de unión para los fosfolípidos y el calcio. En la cadena pesada se localiza el sitio de acción de proteasa de serina que, cuando es activada por la trombina en presencia de la trombomodulina, adquiere su capacidad para inhibir a los factores Va y VIIIa.

La concentración plasmática de la proteína C es alrededor de 5 mg/L y se puede demostrar su deficiencia en 2 a 5% de los individuos con trombosis venosa, aunque en personas mayores de 40 años con trombosis recurrente, la incidencia puede ser tan alta como 10 a 15%. El cuadro clínico habitual en los heterocigotos incluye la TVP, la tromboflebitis superficial y la embolia pulmonar. En términos generales, la deficiencia de la proteína C de la coagulación incrementa en siete veces el riesgo de tener una trombosis venosa; sin embargo, no incrementa el riesgo para la trombosis arterial de manera significativa. Los ataques de trombosis venosa aumentan con la edad y con los anticonceptivos orales. Aun cuando la proteína C se incrementa durante el embarazo, las mujeres con esta deficiencia tienen un riesgo aumentado de presentar trombosis venosa durante el embarazo o bien en el posparto.

La variedad homocigota de deficiencia de PC es una entidad rara pero muy grave. Su incidencia en la población general es de aproximadamente 1 de cada 200 000 a 400 000 individuos. Se detecta casi sin excepción en el recién nacido con un cuadro de “púrpura neonatal fulminante” que se caracteriza por lesiones necróticas cutáneas ocasionadas por oclusión capilar. Este padecimiento resulta casi siempre letal a corto plazo y la única posibilidad de tratamiento es la administración de plasma fresco o de los concentrados comerciales de PC.

Como manifestación clínica adicional, se pueden presentar casos en los que aparecen lesiones cutáneas de necrosis a las pocas horas de haber iniciado el tratamiento con anticoagulantes orales (warfarina). Esta situación patológica se origina por un desequilibrio transitorio entre el mecanismo procoagulante y anticoagulante debido a la vida media corta de la PC (8 h), en comparación con la de los factores procoagulantes II, IX y X más prolongada (20 a 24 h).

Se han descrito dos fenotipos diferentes de la deficiencia hereditaria de PC. En el primero, los individuos heterocigotos son sintomáticos y hasta 50% de sus familiares presentan ataques de trombosis antes de los 40 años; en este caso, se estima una prevalencia de 1 en 16 000 sujetos. En el segundo tipo, de herencia recesiva, los heterocigotos por lo general son asintomáticos y se estima una incidencia de 0.1 a 0.3% en donadores de sangre.

La proteína S (PS) es una glicoproteína de 635 aminoácidos. Contiene los dominios específicos para su unión con el calcio y una región sensible a la acción de la trombina.

Se han identificado múltiples funciones a la proteína S, entre ellas:

- Acelera dos a 25 veces la inactivación del factor Va por la PCa.
- Aumenta de manera variable la capacidad de inactivación del factor VIIIa por la PCa.
- Ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la protrombina.
- Anula la acción protectora del factor X sobre el factor V, facilitando su degradación por la PCa.
- Anula la acción protectora del factor IXa sobre el factor Xa.
- El 60% de la PS circula unida a una proteína reguladora del sistema complemento (C4b-BP), sugiriendo su participación en funciones inmunes sobre la superficie de células endoteliales.

La forma libre de la PS es la única capaz de actuar como cofactor anticoagulante, en tanto que la fracción unida a proteínas es inerte. La concentración plasmática de la PS varía generalmente entre 20 y 25 mg/L, aunque tiende a ser muy fluctuante, incluso en condiciones fisiológicas.

En la población general, la deficiencia de PS parece ser menor que la de PC, pero en pacientes con trombosis venosa las cifras de ambas son similares. La deficiencia de la proteína S se hereda de manera autosómica dominante y los individuos heterocigotos tienen mayor predisposición a fenómenos trombóticos sintomáticos. Se calcula un riesgo del 50% de presentar una crisis de trombosis venosa antes de los 45 años de edad. Los homocigotos cursan con cuadros clínicos muy graves, incluyendo la púrpura neonatal fulminante. En general, la deficiencia de PS tiene características clínicas muy semejantes a la deficiencia de la PC, con la excepción de que en 5 a 13% de los individuos heterocigotos se pueden manifestar fenómenos trombóticos arteriales. Los niveles plasmáticos de la PS están disminuidos en mujeres menores de 45 años, durante el embarazo y durante la ingestión de anticonceptivos orales.

Aparte de los defectos tipos I y II, una variedad especial (tipo III), quizá la más común, se caracteriza por mostrar una relación muy anormal entre sus fracciones circulantes, encontrándose la libre muy reducida y la ligada a proteínas relativamente alta, sin alteraciones importantes en la concentración total. Dada la diversidad de combinaciones fenotípicas posibles, el diagnóstico de laboratorio de ambas deficiencias debe incluir su determinación antigénica y funcional.

El tratamiento consiste en la sustitución con plasma o con concentrados comerciales de las proteínas durante los ataques de trombosis aguda y la administración crónica de anticoagulantes orales (warfarina) para los heterocigotos sintomáticos y los casos raros de homocigotos que logran sobrevivir.

Hiperhomocistinemia (homocistinuria)

La homocisteína se genera como un metabolito intermedio del metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial. Su acumulación excesiva ocurre por defectos en los mecanismos enzimáticos encargados de su conversión final a cisteína y glutatión. Durante los procesos de metilación que van transformando la metionina en homocisteína y cisteína, intervienen como cofactores importantes el ácido fólico, la piridoxina y la vitamina B₁₂.

La asociación de la homocistinuria hereditaria con la aterotrombosis prematura y las trombosis venosas profundas está bien corroborada. La capacidad trombógena de la homocisteína se puede explicar a través de varios mecanismos que afectan la función de células endoteliales, plaquetas y factores de coagulación (cuadro 34-4). La deficiencia congénita homocigota de la betasintetasa de cistationina, autosómica recesiva origina la enfermedad más grave. Se presenta desde la temprana infancia y se manifiesta por luxación del cristalino, glaucoma, retraso mental, osteoporosis, lesiones arteriales del tipo de la arterioesclerosis e infartos múltiples. Otras deficiencias enzimáticas transmitidas por herencia homocigota, como la de 5,10-MTHF, generan hiperhomocistinemia con las mismas consecuencias de la anterior. La variante heterocigota de la deficiencia enzimática de betasintetasa de cistationina presenta concentraciones menores de la homocisteína circulante, y el cuadro clínico es menos aparatoso y se limita al lecho vascular. Por lo menos, 50% de los ataques trombóticos en la homocistinuria hereditaria ocurre en la circulación venosa.

Factores adquiridos

Resistencia a la proteína C activada

(Véase párrafo sobre factor Leyden en factores hereditarios.)

● Cuadro 34-4

Efectos tóxicos de la homocisteína

Endotelio vascular	Plaquetas	Aumento en la síntesis de factor tisular
Generación de agua oxigenada con toxicidad celular directa	Interferencia en el metabolismo del ácido araquidónico con aumento en la producción de tromboxano A ₂	Activación del factor V endotelial
Inhibición de la síntesis y secreción de óxido nítrico		Inhibición de la expresión endotelial de la trombomodulina
Inhibición de la síntesis y secreción de prostaciclina		Inhibición de la activación de la proteína C
		Supresión de la expresión endotelial del sulfato de heparán
		Interferencia en la adherencia endotelial del activador tisular de plasminógeno

Deficiencia de antitrombina III

Ocasionalmente se observa deficiencia adquirida de la AT-III y trombosis venosa asociada en el síndrome nefrótico, debido a su excesiva pérdida urinaria como un componente más de la proteinuria masiva que se ve en estos casos. Las mismas consideraciones terapéuticas abordadas en el capítulo de defectos hereditarios son aplicables a esta situación excepcional. Cuando la enfermedad nefrótica, o al menos la proteinuria, no se puede resolver, el tratamiento sustitutivo o de profilaxis no puede administrarse de manera indefinida, por lo que se restringe su uso sólo durante los ataques trombóticos agudos.

Anticuerpos antifosfolípidos

El término “síndrome antifosfolípido” (SAF) se introdujo para describir una entidad patológica en donde se pueden presentar trombosis tanto arterial como venosa recurrentes, pérdida fetal repetida (aborto habitual), trombocitopenia leve o moderada y un incremento importante en los títulos del anticoagulante lúpico, de los anticuerpos anticardiolipina, o ambos. Al principio, este cuadro clínico se relacionó con el lupus eritematoso disseminado; sin embargo, a medida que se ampliaron las investigaciones clínicas y de laboratorio, estas mismas manifestaciones se identificaron en otras enfermedades autoinmunes. En fecha más reciente, se ha adoptado la denominación de síndrome antifosfolípido primario cuando, en iguales circunstancias, no se logra demostrar un padecimiento subyacente o coexistente.

El síndrome antifosfolípido primario se presenta con igual o mayor frecuencia, en comparación con el lupus eritematoso u otras entidades autoinmunes. En términos generales, los fenómenos trombóticos, aunque recurrentes, se presentan de manera muy espaciada, en periodos que oscilan entre meses y años después del primer ataque de trombosis. Sin embargo, hay una variedad de presentación muy aguda, de afección multiorgánica, con extensas zonas de trombosis, que tiene una gran mortalidad y que se le ha denominado como “SAF catastrófico”.

Las venas afectadas no se limitan a los miembros inferiores. Se han descrito trombosis en otros diversos sitios como la vena esplénica, la porta, la cava o las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari).

Para definir con detalle el diagnóstico de los diferentes anticuerpos participantes en el síndrome, hay que incluir en la valoración de laboratorio los estudios dirigidos a identificar el anticoagulante lúpico, las inmunoglobulinas dirigidas contra los fosfolípidos (anticuerpos antifosfolípidos) de tipo IgG, IgM e IgA y la identificación de los anticuerpos dirigidos contra fracciones de estas lipoproteínas, como la anti- β_2 -GPI. A la fecha, no se ha logrado definir con claridad cuál de los diferentes métodos existentes en el laboratorio son los de mayor sensibilidad y especificidad para los distintos anticuerpos incluidos en el síndrome; tampoco se ha logrado establecer un estudio que permita anticipar la tendencia trombótica de los anticuerpos.

El tratamiento del síndrome dependerá de si se trata de un síndrome primario o una enfermedad subyacente concomitante. Según el diagnóstico de base y el tipo en particular de la sintomatología presente, las armas terapéuticas incluyen la anticoagulación con heparina durante el fenómeno agudo, seguida por anticoagulación crónica con warfarina por periodos variables, al menos durante seis meses consecutivos. Cuando la alteración subyacente es de tipo inmune, se ha utilizado la plasmaféresis repetida, y la inmunosupresión con prednisona, ciclofosfamida o gammaglobulina intravenosa con resultados satisfactorios aunque variables.

Hiperhomocistinemia

Existen diversas situaciones clínicas, no hereditarias, que pueden cursar con aumentos leves o moderados de la homocisteína circulante. En la insuficiencia renal crónica, los niveles de homocisteína superan en dos a cuatro veces las cifras normales, muy probablemente debido a una disminución de la depuración renal combinada con efectos inhibidores sobre los procesos que catabolizan la homocisteína. Otras causas menos comunes son hipotiroidismo, diabetes mellitus, psoriasis, algunos tumores malignos y anticonceptivos orales, la difenilhidantoína, la carbamazepina y el metotrexato.

Más relevante por su importancia epidemiológica es el hecho de que más del 95% de los individuos que padecen de deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂ cursa con niveles altos de homocisteína. Además, se ha comprobado un incremento de la homocisteína en mujeres posmenopáusicas.

● Conclusiones

La trombofilia se puede demostrar en más del 50% de los fenómenos trombóticos venosos espontáneos y en 30 a 40% de los sucesos que parecieran ser secundarios a problemas médicos o quirúrgicos.

Los antecedentes personales y familiares y las características de los fenómenos trombóticos previos o el actual constituyen la mejor fuente de información para seleccionar a los pacientes que deben ser estudiados y cuáles serían las pruebas de laboratorio más indicadas.

Tomando en cuenta la incidencia, las causas hereditarias más frecuentes de trombofilia son: el factor V Leiden, la deficiencia de proteína C, la protrombina G20210A, la deficiencia de antitrombina III y la hiperhomocistinemia.

La hiperhomocistinemia por deficiencia de ácido fólico y el síndrome antifosfolípido primario y secundario representan los estados hipercoagulables adquiridos de mayor incidencia e importancia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1713-1757.

- Esmon CT.** Protein C, protein S, and thrombomodulin. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;335-354.
- Goodnight SH, Griffin JH.** Hereditary thrombophilia. En: Beutler E, Lichtman MA, Colley B, Kipps TJ (eds.). Williams hematology. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2001;1697-1714.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Thrombosis and antithrombotic therapy. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). Essential haematology. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;273-288.
- Laffan MA, Manning RA.** Investigation of a thrombotic tendency. En: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). Dacie and Lewis Practical haematology. 9a. ed. London: Churchill Livingstone, 2001;391-413.
- Middeldorp S, Buller HR, Prins MH, Hirsh J.** Approach to the thrombophilic patient. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, James GN (eds.). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 4a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1085-1100.

Púrpura trombocitopénica inmunológica

35

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Generalidades y definición

Las plaquetas se originan en los megacariocitos de la médula ósea y tienen una gran importancia en la hemostasia. Cuando el endotelio de los vasos sanguíneos se daña, las plaquetas se adhieren al subendotelio e inician la hemostasia primaria, la cual será defectuosa si el número o la función de las plaquetas es anormal. El recuento plaquetario normal varía entre 150 000 y 450 000 por microlitro (μl). Las plaquetas producidas en condiciones fisiológicas normales sobreviven en la circulación durante siete a 10 días.

La disminución del número de plaquetas se denomina trombocitopenia y puede deberse a tres mecanismos: disminución de su producción en la médula ósea, por ejemplo en la aplasia medular, o por reemplazo, como en las leucemias agudas; su destrucción periférica, más a menudo por un fenómeno autoinmune, o secundaria a su secuestro, como en el caso de crecimiento esplénico secundario a cirrosis hepática. La trombocitopenia ocurre en 5 a 10% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa, y en 30 a 35% de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos, en los que aumenta al doble la tasa de mortalidad.

La destrucción acelerada mediada por un mecanismo inmune puede ser causada por autoanticuerpos, aloanticuerpos o anticuerpos dependientes de medicamentos. En la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), llamada también púrpura trombocitopénica autoinmune o idiopática, se forman autoanticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios presentes en la superficie de la plaqueta y del megacariocito. Aunque el evento inicial que conduce al desarrollo de los autoanticuerpos no ha sido identificado, éstos pueden estar dirigidos contra una molécula GpIIb-IIIa modificada, lo que se conoce como la teoría del antígeno críptico.

Debido a que la trombocitopenia aislada y su manifestación clínica, la púrpura, pueden ser secundarias a otros padecimientos, se debe siempre descartar una enfermedad subyacente, como la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el uso de medicamentos y enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso diseminado. El diagnóstico de PTI, entonces, se hace por exclusión.

La trombocitopenia significativa es aquella menor a 100 000 plaquetas/ μl ; la trombocitopenia leve con recuentos entre 50 000 y 100 000 plaquetas/ μl se relaciona con un tiempo de sangrado prolongado y puede resolverse después de eliminar la causa coexistente, si la hay, como la ingesta de algunos medicamentos, notablemente la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o después de la resolución de infecciones virales. El cuadro moderado puede observarse con un recuento de 20 000 a 50 000 plaquetas/ μl ; se asocia a la aparición fácil de equimosis (moretones) después de traumatismos leves que por lo general el paciente no recuerda, así como con hemorragia después de un traumatismo de las mucosas, incluyendo sangrado de encías (gingivorragia) durante el cepillado dental, así como en los procedimientos y extracciones dentales, y conlleva un riesgo de hemorragia espontánea del 5%; la trombocitopenia grave se define por un recuento $< 20\,000$ plaquetas/ μl y en este caso aumenta el riesgo de hemorragia espontánea incluyendo la intracraneal. Con un recuento $< 10\,000$ plaquetas/ μl , el riesgo de hemorragia en el sistema nervioso central es muy alto, sobre todo en adultos mayores de 60 años por lo que cifras en este rango conllevan una morbimortalidad significativa y deben ser tratadas como una urgencia.

La incidencia de casos nuevos de PTI se estima en 50 a 100 personas por millón por año.

La PTI se divide en dos cuadros clínicos que difieren notablemente en el grupo de edad en que se presentan, su curso clínico y en su patogenia.

● Púrpura trombocitopénica inmunológica aguda o posinfecciosa de la infancia

Se observa en niños previamente sanos entre dos y cuatro años de edad, sin predilección por el género. Después de los 10 años de edad se aprecia un predominio en el género femenino, característica del cuadro del adulto. Es más frecuente en otoño e invierno, paralela a las infecciones de las vías respiratorias altas. Se caracteriza por la instalación repentina de un cuadro purpúrico con petequias y equimosis, la existencia del antecedente de una infección usualmente viral en las

semanas previas en la mayoría de los casos y la recuperación espontánea dentro de los siguientes seis meses en el 83% de los casos; la recuperación ocurrirá eventualmente en el 89% de los niños. El bazo se puede palpar en el 10% de los niños con PTI.

Factores etiopatogénicos

La relación entre la infección y la destrucción subsecuente de las plaquetas no está completamente corroborada. Los inmunocomplejos formados durante el cuadro infeccioso se fijan a las plaquetas; cuando éstas circulan a través del bazo, los macrófagos detienen las plaquetas cubiertas por estos complejos y las fagocitan; esta teoría se conoce como la del “espectador inocente”. Otra teoría es la de la alteración de la estructura plaquetaria por el agente infeccioso, lo que estimula la producción de anticuerpos antiplaquetarios específicos de la clase IgG; de manera alternativa, el anticuerpo dirigido contra el virus puede mostrar una reacción cruzada con un antígeno presente en la superficie plaquetaria. En cualquier caso, las plaquetas estarán cubiertas de moléculas de IgG y serán eliminadas por los macrófagos esplénicos a través de su receptor Fc γ . Las infecciones precedentes por lo general son virales, como la rubéola y el sarampión, pero las infecciones respiratorias inespecíficas son, por mucho, las más frecuentes; la PTI también se puede relacionar con inmunizaciones a base de virus vivos para la parotiditis y el sarampión. Los autoanticuerpos plaquetarios también conducen a una producción inadecuada de plaquetas al unirse a los megacariocitos en la médula ósea, destruyéndolos o evitando su maduración.

La supervivencia plaquetaria varía desde algunos minutos hasta dos a tres días. Los anticuerpos antiplaquetarios son de la clase IgG y se encuentran en grandes cantidades en la superficie plaquetaria. Existe además una disfunción plaquetaria debida a una reacción de liberación deficiente. La participación del bazo consiste en la fagocitosis preferencial de plaquetas jóvenes y es, además, el principal sitio de síntesis del anticuerpo antiplaquetario.

La conveniencia de realizar un aspirado de la médula ósea cuando hay un cuadro típico de PTI es debatible, pero debe llevarse a cabo si la historia clínica, exploración física, o ambas, sugieren la necesidad de descartar la presencia de una leucemia aguda.

Cuadro clínico

La PTI aguda ocurre con más frecuencia en niños de dos a cuatro años, aunque puede presentarse a cualquier edad, y no hay predilección por algún género. Se manifiesta con hemorragia petequeal, púrpura, sangrado gingival, equimosis e incluso con hemorragia gastrointestinal, urinaria, o ambas. El inicio es súbito, y avanza en unas cuantas horas. Por lo general, la intensidad de la hemorragia se correlaciona con el grado de trombocitopenia. El cuadro purpúrico persiste por unos días a dos semanas, aunque el recuento plaquetario puede permanecer bajo por más tiempo; las remisiones espontáneas ocurren en 80 a 90% de los casos en dos a ocho

semanas sin tratamiento. El 15 a 20% de los niños puede evolucionar a un cuadro crónico o difícil de tratar. Sin embargo, el 90% alcanza a la larga una completa recuperación y el riesgo de hemorragia catastrófica o muerte es muy bajo. En la exploración física se aprecian abundantes petequias y equimosis en sitios de traumatismo y en ocasiones vesículas hemorrágicas en la mucosa oral. A la palpación, el hígado y el bazo se perciben ligeramente crecidos en menos del 10% de los casos; una moderada adenopatía es común, lo cual quizá refleje una infección viral reciente.

Generalidades del tratamiento

Si debe tratarse la PTI, cuándo y cómo, es frecuentemente motivo de debate, sobre todo en pacientes con una enfermedad moderada, con un recuento plaquetario mayor a 20 000 plaquetas/ μ l. Los factores que deben tomarse en cuenta para la toma de esta decisión son la gravedad de la trombocitopenia, la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas de sangrado, la edad del paciente y su nivel de actividad física, la presencia de enfermedades concomitantes, como la hipertensión o un síndrome ulceroso, así como la tolerancia al tratamiento. Los pacientes con cifras de plaquetas mayores a 50 000/ μ l y sin manifestaciones clínicas no requieren ser tratados, solamente vigilados periódicamente. Cuando la cifra de plaquetas está entre 30 000 y 50 000/ μ l es usual experimentar fácilmente sangrado mucocutáneo, sin embargo con estas cifras tampoco se requiere tratamiento. Se recomienda el tratamiento con concentraciones menores de 20 000/ μ l o entre 20 000 y 50 000/ μ l en presencia de sangrado significativo de las mucosas o de factores de riesgo como un estilo de vida con actividades vigorosas, o la presencia de hipertensión arterial o enfermedad ulceropéptica. En los niños, un recuento < 10 000 plaquetas/ μ l con púrpura, o < 20 000 plaquetas/ μ l con hemorragia mucocutánea significativa requiere de tratamiento estricto.

Tratamiento

Corticosteroides

Su mecanismo de acción incluye la inhibición de la fagocitosis y la disminución de la tasa de síntesis de anticuerpos, además de un aumento en la producción de plaquetas y en la estabilidad del endotelio. El efecto rápido observado en la mayoría de los pacientes puede atribuirse a la inducción de una disfunción de los macrófagos, responsables de fagocitar las plaquetas sensibilizadas por el autoanticuerpo. Aunque hay diferentes esquemas de administración, por lo general se administra por vía oral una dosis diaria de prednisona a razón de 2 mg/kg de peso, con dosis máximas de 60 a 80 mg diarios. El tratamiento no debe extenderse más allá de tres semanas, después de las cuales ha de iniciarse una reducción progresiva de la dosis hasta suspenderla por completo, según el incremento de la cuenta plaquetaria. Es importante vigilar los efectos secundarios derivados de la administración prolongada de esteroides, que a altas dosis y por periodos prolongados conducen al desarrollo de un síndrome de Cushing farmacológico.

Inmunoglobulina G intravenosa (IgG IV)

Se usa como terapia complementaria inicial en pacientes resistentes a los esteroides, y como tratamiento de urgencia debido a hemorragia masiva o que amenaza la vida, con recuentos plaquetarios entre 10 000 y 20 000/ μ l, aumentando el recuento a niveles normales en el 65% de los casos; generalmente requiere de 2 a 3 días para aumentar la cuenta plaquetaria y la duración de su efecto es de tres a cuatro semanas, acorde a la vida media de la IgG, que es de 23 días. Los efectos secundarios de su administración son cefalea, náuseas y/o vómito, y dolor referido a la espalda. Las complicaciones más serias incluyen el riesgo de meningitis aséptica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria y la hemólisis. Disminuye la rapidez de aclaramiento de plaquetas por los macrófagos, ya que satura sus receptores Fc γ . Se usa a una dosis total de 400 mg/kg por cinco días. Es costosa, por lo que se han utilizado con buenos resultados dosis de 0.8 g/kg/día en dos días. En niños, la respuesta a la IgG IV es más rápida que la obtenida con corticoesteroides. Cuando el cuadro es grave y con hemorragia aguda, se sugiere administrar primero la gammaglobulina intravenosa a una dosis de 400 a 1000 mg/kg, combinada con metilprednisolona intravenosa por tres días; el propósito en este caso no es incrementar el recuento plaquetario, lo que no siempre se observa, sino conseguir un efecto hemostático con rapidez.

Esplenectomía

Cuando el curso de la PTI es mayor de seis meses, lo que sucede hasta en 20% de los casos de PTI de la infancia, el padecimiento se califica como crónico. Es necesario considerar la extirpación del bazo cuando la trombocitopenia no responde a las dosis máximas de prednisona, sobre todo si se acompaña de hemorragia y un recuento plaquetario inferior a 10 000/ μ l. Debido al riesgo de sepsis fulminante por microorganismos encapsulados, notablemente neumococos, *Haemophilus influenzae* tipo b y meningococos, contra los cuales el niño debe ser vacunado dos a cuatro semanas antes de la esplenectomía, se procura que el bazo se extirpe después de los seis años de edad. La mortalidad derivada del procedimiento quirúrgico es inferior al 1% y se prefiere la técnica laparoscópica. La tasa de remisión completa en estos casos es del 71%.

● **Púrpura trombocitopénica inmunológica del adulto o crónica**

Con el uso sistemático de los contadores celulares en la biometría hemática, es cada vez más frecuente la detección de trombocitopenias importantes pero clínicamente asintomáticas. El 33% de los pacientes adultos puede tener una trombocitopenia asintomática, sin que se presente hemorragia considerable durante la observación por largos periodos, y se diagnostica sólo de modo accidental. La PTI del adulto predomina 2:1 en las mujeres entre las edades de 15 a 40 años. A diferencia de la variedad de la infancia, no hay una enfermedad precipitante concomitante. Es de instalación insidiosa y

puede incluir una larga historia de hemorragia mucocutánea moderada, o hipermenorrea en la mujer, que puede progresar a franca metrorragia; la infección precedente, fiebre o esplenomegalia son muy raras. El curso clínico es fluctuante, con hemorragias que duran días o semanas, intermitentes o cíclicas. Las remisiones espontáneas son raras e incompletas, pues se observan solamente en el 2% de los casos y se acompañan de una respuesta medular inadecuada a la trombocitopenia, ya que existe una trombopoyesis normal o disminuida. El 30 a 50% de los sujetos son resistentes al tratamiento con esteroides. La mortalidad asociada a la enfermedad es del 3 al 5% en el adulto, debida a enfermedad refractaria, con una tasa de hemorragia aguda letal del 5%. El 43% de los pacientes continúa en su curso crónico; por último, el 64% de ellos obtendrá una completa recuperación.

Hemorragia

Es de tipo purpúrico y se correlaciona con el recuento plaquetario. En los recuentos mayores de 50 000 plaquetas/ μ l hay hemorragia postraumática; con recuentos entre 10 000 y 50 000 plaquetas/ μ l se presentan equimosis y petequias. Los recuentos menores de 10 000 plaquetas/ μ l se relacionan con hemorragia grave que puede ser incontrolable y causar la muerte del paciente, aunque esta complicación se presenta en los niños en menos del 0.5% de los casos y en los adultos en el 3 al 5%.

En la exploración clínica, es posible observar en la piel y mucosas petequias, equimosis, vesículas y bulas hemorrágicas, gingivorragia y epistaxis, hemorragia genitourinaria, menorragia, la cual puede ser el primer y único síntoma, hematuria, melena y hematemesis. La presencia de un bazo palpable sugiere que la PTI no es la causa de la trombocitopenia.

Sistema nervioso central

La hemorragia intracraneal es la complicación más seria de la PTI, y puede afectar al 0.5% de los pacientes pediátricos. Por lo general, es subaracnoidea, múltiple y varía de petequial a grandes hematomas; constituye la causa más frecuente de muerte en la PTI. En la retina se producen múltiples focos hemorrágicos pequeños. Hay hemorragia postraumática que se observa después de extracciones dentales y amigdalectomía, así como hemorragia persistente después de pequeñas heridas. La hemorragia retardada y la intraarticular (hemartrosis) espontáneas son extremadamente raras en la PTI y su presencia sugiere un diagnóstico diferente.

Datos de laboratorio para el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica inmune y su diagnóstico diferencial

De un modo frecuente, el recuento plaquetario, tanto en los casos pediátricos como en los de adultos, es menor de 20 000/ μ l. En el frotis de sangre periférica (FSP), que se debe examinar siempre, el hallazgo fundamental es la trombocitopenia aislada; es posible observar plaquetas anormalmente grandes, microplaquetas, formas irregulares y fragmentos

de megacariocitos. La hematuria, melena o hematoquecia se presentan en menos del 10% de los casos; es posible que hasta un 15% de los niños, sobre todo en los que se desarrollan estos últimos datos, presente anemia relacionada con la hemorragia, leucocitos normales, tiempo de hemorragia prolongado, retracción del coágulo deficiente y prueba del torniquete positiva. La cuantificación de la IgG relacionada con las plaquetas se encuentra alta en 80 a 90% de los casos. Los tiempos de protrombina, de tromboplastina parcial activado y de coagulación de la sangre total se hallan dentro de los valores normales.

El examen de la médula ósea es conveniente en pacientes mayores de 60 años, sobre todo para descartar la presencia de mielodisplasia como causa de la trombocitopenia; en este examen, se observa por lo general un aumento en el número de megacariocitos, con formas gigantes o presencia de micromegacariocitos. De igual manera, cuando hay dudas con respecto a la posibilidad anterior, se efectúa el aspirado de médula ósea; en el caso de los adultos, se realiza para excluir mieloma múltiple, paraproteinemias y mieloptisis. La ausencia de megacariocitos en la médula ósea con el resto de la celularidad normal sugiere una trombocitopenia amegacariocítica. En los niños, el aspirado de médula ósea se realiza antes de iniciar la terapia con corticoesteroides, sobre todo para descartar la leucemia linfoblástica aguda.

Diagnóstico diferencial de la púrpura trombocitopénica inmune

Es muy importante confirmar la presencia de una trombocitopenia verdadera, distinguiéndola de una seudotrombocitopenia causada por la presencia de aglutininas dependientes del anti-coagulante EDTA. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se usa de manera sistemática para la determinación de la biometría hemática y hace que las plaquetas se aglutinen en el tubo que contiene la muestra y su número se reduzca de modo considerable. En consecuencia, es necesario confirmar el diagnóstico mediante la observación directa del frotis de sangre periférica.

La trombocitopenia es un síntoma y el diagnóstico de PTI es de exclusión con respecto a la trombocitopenia secundaria a medicamentos, toxinas, trombocitopenias hereditarias, otras enfermedades hematológicas subyacentes, principalmente leucemia aguda y anemia aplásica, lupus eritematoso diseminado, púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada y otros procesos microangiopáticos o de secuestro, como el hiperesplenismo.

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune crónica

Corticoesteroides

El 50 a 66% de los pacientes adultos responde con una recuperación plaquetaria después de una a seis semanas de prednisona oral, con una tasa de remisión completa del 15% al terminar el tratamiento. Sin embargo, la mayoría no alcanza la recuperación plaquetaria y tarde o temprano recae. La res-

puesta se observa en pocos días, aunque a veces tarda meses en obtenerse. Los esteroides no aumentan la producción de plaquetas, pero sí disminuyen la síntesis de IgG después de una administración prolongada; se piensa que su efecto inmediato se debe a un bloqueo de la función del sistema fagocítico mononuclear y a una disminución de la constante de afinidad del anticuerpo por el antígeno. En situaciones de hemorragia aguda intensa, se utiliza la metilprednisolona por vía intravenosa, a dosis de 1 g c/6 horas hasta que la cuenta se eleva de manera sostenida. La administración de estos medicamentos se complica por los efectos secundarios acompañantes, algunos tempranos, como gastritis con pirosis, ansiedad, insomnio y retención de líquidos, y otros más serios a largo plazo, como las características cushingoides, osteoporosis, supresión suprarrenal y un alto riesgo de infecciones. Una forma adicional de tratamiento consiste en dosis altas de dexametasona, 20 a 40 mg/día por vía oral cada cuatro semanas, dependiendo de la respuesta y efectos secundarios.

Por último, el 30 al 50% de los pacientes que sufren PTI serán clasificados como resistentes a los medicamentos y mostrarán falla a la esplenectomía.

Esplenectomía

La extirpación del bazo es la medida terapéutica preferida para la mayoría de los pacientes adultos, ya que es la única terapia curativa para la PTI; con la misma se consigue una buena respuesta en 66% de los casos. El principio en que se basa la esplenectomía es el de la eliminación del principal sitio de destrucción plaquetaria y de síntesis de anticuerpos. Aunque las plaquetas se normalizan inicialmente en 75 a 85% de los casos, su eficiencia disminuye con el tiempo, con tasas de recaída del 20 al 50% en cinco a 10 años. La esplenectomía se asocia a un mayor riesgo de sepsis fatal por microorganismos encapsulados, por lo que debe realizarse con cautela.

Indicaciones

- Falta de respuesta a esteroides, recaída al suspenderlos o reducirlos, o necesidad de usar dosis mayores de 20 mg/día.
- Cuenta plaquetaria persistentemente menor a 10 000/ μ l.
- Cuenta plaquetaria menor a 30 000/ μ l acompañada de sangrado excesivo después de 4 a 6 semanas de tratamiento.
- Cuenta de plaquetas menor a 30 000/ μ l después de tres meses de terapia y que dependen de esteroides para mantener cifras seguras.
- Contraindicaciones absolutas al uso de esteroides, como diabetes, hipertensión arterial o enfermedad ulceropéptica.

Contraindicaciones

- Contraindicación a la intervención quirúrgica, como en cardiopatías graves.
- En niños menores de dos años de edad, debido a la posibilidad de sepsis letal por microorganismos en-

capsulados. El riesgo de sepsis fulminante es 200 veces mayor en niños esplenectomizados que en los que tienen un bazo intacto.

- En mujeres embarazadas.
- En pacientes con PTI y hemorragia incontrolable, debido a que la mortalidad es muy alta en este caso.

En 5 a 20% de los pacientes no se obtiene resultado alguno con la esplenectomía; en este caso, el principal recurso terapéutico lo constituyen de nuevo los esteroides. La mortalidad por PTI en un adulto puede alcanzar el 5% debido a hemorragia en el SNC y el tubo digestivo y a las complicaciones de la terapia.

Immunosupresores

CICLOFOSFAMIDA

A dosis de 50 a 200 mg/día/vía oral por seis meses, usualmente acompañada de prednisona 40 a 60 mg/m²/día por periodos cortos; se han usado también vincristina, vinblastina y azatioprina con resultados variables (cuadro 35-1).

ANDRÓGENOS

El danazol es un andrógeno con efectos virilizantes mínimos, con una eficacia de hasta el 30% en PTI; aparentemente su mecanismo de acción es mediado por inmunomodulación, que induce disfunción del sistema fagocítico mononuclear. Su uso combinado con corticoesteroides a dosis bajas es una opción útil y de bajo costo, aunque también puede usarse solo, a dosis de 400 a 800 mg/día por tres meses y posteriormente a 50 a 200 mg/día.

GLOBULINA HUMANA ANTI-D

Este tratamiento da mejores resultados en niños, ya que es posible obtener una remisión parcial, con recuentos plaquetarios mayores a 50 000 plaquetas/ μ l durante tres semanas, lo que permite posponer la esplenectomía.

Resulta eficaz sólo en pacientes RhD+, pues su mecanismo de acción consiste en la saturación de los macrófagos esplénicos por eritrocitos RhD positivos cubiertos con el anticuerpo anti-D. Por la misma razón, no es eficaz en pacientes esplenectomizados. La tasa de respuesta es del 70% y el 50% mantiene la respuesta por más de tres semanas. Su principal efecto secundario es la hemólisis inmune y, en ocasiones, cefalea, náuseas, fiebre y escalofríos. Rara vez produce una hemólisis intravascular grave. El anti-D está disponible en forma líquida y liofilizado, se administra en 10 minutos y es relativamente barato a una dosis de 50 μ g/kg; en contraste, la IgG IV se administra en varias horas y es costosa.

● Cuadro 35-1

Tratamientos utilizados en la púrpura trombocitopénica inmunológica. [Dada la gran variedad de éstos, es evidente que no hay uno que sea eficaz en todos los casos]

- | |
|-------------------------------|
| • Observación |
| • Inmunoglobulina intravenosa |
| • Esplenectomía |
| • Ciclofosfamida |
| • Vincristina |
| • Danazol |
| • Colchicina (colquicina) |
| • Quimioterapia |
| • Ciclosporina |
| • Glucocorticoides |
| • Globulina humana anti-D |
| • Rituximab |
| • Azatioprina |
| • Vinblastina |
| • Plasmaféresis |
| • Vitamina C |
| • Inmunoadsorción |

RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se ha estudiado en pacientes con PTI resistentes a los esteroides o que requieren dosis inaceptablemente altas de los mismos. Casi 33% de los individuos responde dentro de tres a cuatro semanas; otros requieren hasta seis meses de tratamiento antes de obtenerse una respuesta. Los efectos secundarios de su administración son los inmediatos relacionados con su infusión, como la cefalea, fiebre, escalofríos y broncoespasmo, aunque pueden observarse reacciones más graves de hipersensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Diz KR, Gushiken FC, López JA.** Thrombocytopenia. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ (eds.). *Williams' Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;1749-1783.
- George JN, Rizvi MA.** Thrombocytopenia. En: Beutler E, Lichtman MA, Colley B, Kipps TJ (eds.). *Williams' Hematology*. 6a. ed. New York: McGraw-Hill, 2001;1495.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Bleeding disorders caused by vascular and platelet abnormalities. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). *Essential haematology*. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;250.

Shuman M. Trastornos hemorrágicos. Anormalidades de las plaquetas y de la función vascular En: Bennett IC, Plum F (eds.). Cecil. Tratado de medicina interna. 20a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;1122.

Wilson DB. Acquired platelet defects. En: Nathan DG, Orkin SH, Gins-

burg D, Look AT (eds.). Hematology of infancy and childhood. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1597.

Provan D, Singer CR, Baglin T, Lileyman J, editors. Immune Thrombocytopenia. Oxford Handbook of Clinical Haematology, 2nd ed. 388-390. Oxford University Press 2007, Oxford, England.

Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico

36

Dr. David Gómez Almaguer • Dra. Luz del Carmen Tarín Arzaga • Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH) constituyen una alteración adquirida de la supervivencia plaquetaria debida al agotamiento de las plaquetas circulantes. Esto es resultado de la formación de microtrombos en las arteriolas terminales y los capilares, que presentan alteraciones en el endotelio; asimismo, hay hemólisis mecánica por trombosis difusa en la microcirculación, lo que se denomina microangiopatía.

La PTT la describió por primera vez Moschcowitz en 1924; en un principio se consideraba uniformemente mortal. En 1955, Gasser describió el mismo fenómeno en niños con algunas diferencias clinicopatológicas y le llamó síndrome urémico hemolítico. La enfermedad se caracteriza por cinco signos guía que incluyen: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, fiebre, trastornos neurológicos y alteraciones de la función renal.

La enfermedad es poco frecuente, aunque la gran dificultad que implica arribar al diagnóstico lleva a pensar que tiene una mayor incidencia que la publicada. Se calcula que se observa un caso por un millón de habitantes por año. Es más frecuente en mujeres (60 a 70%) y la edad de presentación más usual es entre los 30 y 40 años, si bien puede observarse a cualquier edad, notoriamente la adolescencia.

El síndrome de trombocitopenia y hemólisis microangiopática, con una combinación variable de manifestaciones neurológicas y renales, también puede ocurrir acompañado de enfermedades, como el lupus eritematoso diseminado, y otras del tejido conjuntivo, diversas fármacos e infecciones, cáncer metastásico, y después del trasplante de médula ósea.

● Factores etiopatogénicos

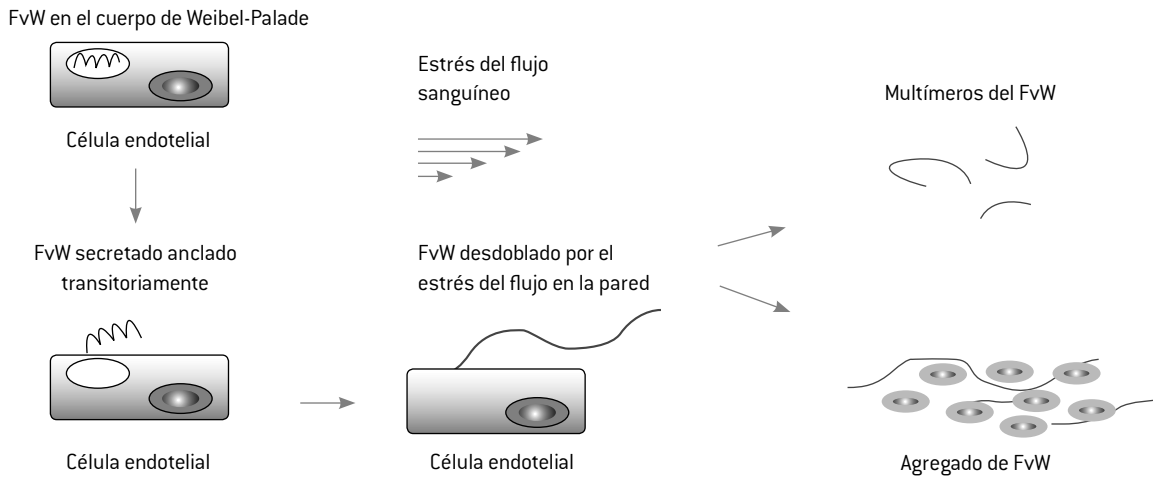
Aunque se han postulado muchas teorías al respecto del origen de la enfermedad, se ha comprobado que un defecto en la regulación de la actividad del factor von Willebrand (vW), debida a una anomalía en la enzima metaloproteasa

ADAMTS13, es la causa de la mayoría de los casos de PTT clásica. El factor vW es una glucoproteína secretada por las células del endotelio vascular en grandes formas poliméricas; participa de manera directa en la adherencia y agregación plaquetaria en los sitios de daño endotelial. En la célula endotelial, el factor vW se localiza en los cuerpos de Weibel-Palade, de donde es secretado, fijándose transitoriamente sobre la célula endotelial, en la pared del vaso, en donde es expuesta a las grandes fuerzas del flujo sanguíneo vascular, lo que ocasiona que la macromolécula, flexible, se desdoble, exponiendo los sitios de acción de la metaloproteasa (fig. 36-1). La enzima normalmente actúa antes que se active el factor vW, previniendo la acumulación de formas hiperactivadas del mismo y, en consecuencia, evitando la agregación plaquetaria.

La función de la metaloproteasa, llamada así porque contiene un átomo de cinc (fig. 36-2), es dividir estos grandes multímeros del factor vW a fragmentos más pequeños. La ausencia de la enzima tiene como consecuencia que persistan en la circulación multímeros gigantes, que favorecen la aglutinación y agregación plaquetaria diseminada, con la consecuente trombosis microvascular difusa. La enfermedad también se ha relacionado con el embarazo y el posparto, infecciones, cáncer y terapia antineoplásica, medicamentos, toxinas y enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la mayoría de los casos no tiene un agente causal definido y se considera como idiopática o autoinmune.

Esta teoría se apoya en el hecho de que al retirar plasma del paciente (plasmaféresis) y administrar plasma fresco de sujetos normales los pacientes mejoran. Hay además pruebas de que un autoanticuerpo afecta a la metaloproteasa y en la mayoría de los casos la enfermedad puede ser considerada de origen autoinmune.

En el caso del SUH, en su presentación clásica o epidémica existe un pródromo de infección gastrointestinal caracterizada por una colitis hemorrágica asociada en la mayoría de los casos a la infección por *Escherichia coli* O157:H7 o *Shigella dysenteriae*, productoras de la toxina Shiga, en pacientes pediátricos y en algunos adultos. En los casos atípicos del SUH existe una regulación defectuosa en la activación del complemento.



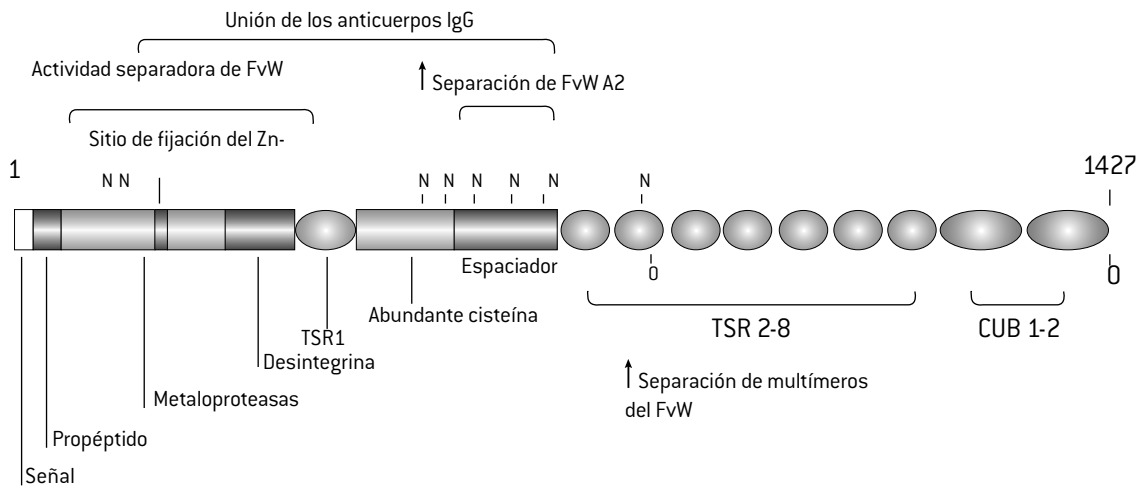
● **Figura 36-1**

Deficiencia de la enzima ADAMTS13 en la PTT, agregación del factor vW y trombosis microvascular. Algunas moléculas de FvW secretadas por las células endoteliales pueden permanecer transitoriamente ancladas a la pared del endotelio. Después de exponerse a las fuerzas del flujo sanguíneo y desdoblarse, el FvW es hendidido de inmediato por ADAMTS13 a moléculas más pequeñas. Sin la acción separadora de ADAMTS13, el FvW se activa, conduciendo a la formación de complejos intravasculares FvW-plaquetas y al desarrollo de trombosis microvascular difusa.

El hallazgo patológico que explica el cuadro clínico en ambas entidades es la presencia de trombos hialinos plaquetarios en la microcirculación, esto es, en arteriolas y capilares. Estos trombos hialinos contienen abundante factor von Willebrand, pero escasa fibrina. La trombocitopenia se explica por el consumo en los trombos y la hemólisis por destrucción de eritrocitos al pasar por arteriolas dañadas con microtrombos y endotelio irregular. La fiebre puede explicarse por fenómenos isquémicos en el hipotálamo; las afecciones renales son secundarias a trombosis en el riñón, y las neuropatías se explican por alteraciones en la microcirculación cerebral.

● **Cuadro clínico, diagnóstico diferencial y datos de laboratorio**

Por lo general, se trata de un paciente adolescente o un adulto joven, previamente sano, con anemia hemolítica microangiopática (con fragmentos de eritrocitos visibles al microscopio), pálido y en ocasiones icterico, que inició su presentación con quejas vagas y cefalea; la trombocitopenia, por lo regular con un recuento plaquetario < 20000/ μ l, se puede relacionar con hemorragias en la piel y mucosas en forma de petequias o equimosis; la púrpura es común, pero la hemorragia grave es rara, excepto en las



● **Figura 36-2**

Estructura de la molécula de la enzima ADAMTS13; se aprecian el átomo de cinc, los sitios activos encargados de la separación del factor von Willebrand, y los sitios de unión de los anticuerpos IgG anti-metaloproteasa ADAMTS13.

fases avanzadas de la PTT. Puede haber fiebre (temperatura > 38.3°C) en 50% de los casos, daño renal y alteraciones neurológicas diversas, entre las que se pueden encontrar cefalea intensa, trastornos visuales, ataxia, síncope, confusión, parestesias, paresias, disartria, afasia, convulsiones, estupor y coma; es posible que haya quejas gastrointestinales, como dolor abdominal, probablemente secundarios a isquemia visceral o pancreatitis. Los síntomas varían en presentación y gravedad, pero por lo general los cinco signos guía se presentan en el paciente tarde o temprano. Los datos más constantes son la trombocitopenia y la anemia hemolítica microangiopática, acompañadas de una prueba de Coombs negativa, los cuales son datos suficientes para sospechar el diagnóstico de PTT e iniciar el tratamiento.

El diagnóstico diferencial incluye coagulación intravascular diseminada (CID), leucemia aguda, púrpura trombocitopénica autoinmune, síndrome de Evans, eclampsia y lupus eritematoso.

Los datos que ayudan a excluir el diagnóstico de PTT son la evidencia de una CID o de otra enfermedad asociada a un síndrome microangiopático; oliguria o anuria; o las pruebas de laboratorio positivas para anticuerpos antinucleares, anti-DNA, o células LE.

Los datos de laboratorio esenciales para confirmar el diagnóstico incluyen anemia, hiperbilirrubinemia indirecta, trombocitopenia, prueba de Coombs directa negativa y presencia de fragmentos de eritrocitos en sangre periférica (esquistocitos o cascocitos). Todos los anteriores suelen ir acompañados de una gran cantidad de la enzima deshidrogenasa láctica, que alcanza un valor de 1000 unidades/dl (normal < 300 U/dl). Si a lo anterior se agregan las pruebas de daño renal con retención de productos azoados o alteraciones en la orina, el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico es muy probable.

Es posible realizar la medición de la enzima ADAMTS13 para confirmar el diagnóstico de PTT, o del anticuerpo IgG correspondiente por metodología ELISA, inmunoenzimática; por este método, el anticuerpo se muestra en 97 a 100% de los pacientes con PTT. Sin embargo, estos últimos estudios son costosos y se realizan en pocos centros, además de que su presencia no cambia el método terapéutico inicial, por lo que no son indispensables cuando se tiene el resto de los estudios y un cuadro clínico característico.

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad inicia de manera aguda, por lo que con frecuencia el enfermo se encuentra grave al momento del diagnóstico y suele ser recibido en los servicios de urgencias. Está claro entonces que es sumamente importante efectuar el diagnóstico con celeridad y precisión para aplicar el tratamiento ideal; de lo contrario, el resultado suele ser letal.

En algunos casos, no es posible diferenciar la PTT del SUH, por lo que varios autores recomiendan considerarlo como uno solo (PTT/SUH); un dato importante de recordar es que en el SUH el daño renal es mucho más relevante y

las alteraciones neurológicas menos frecuentes, los niveles de ADAMTS13 son normales o ligeramente disminuidos, por lo cual en este último la infusión de plasma y la plasmaféresis son de poca o ninguna utilidad.

Se ha propuesto confirmar el diagnóstico mediante biopsias de médula ósea o hueso y de la región gingival o la piel, pero éstas resultan positivas sólo en un porcentaje bajo (20 a 40%) de los pacientes. Por esta razón, no es una práctica que se recomiende de manera sistemática, aunque debe tenerse presente por su posible utilidad en casos dudosos.

● Tratamiento

Sin tratamiento, la PTT casi siempre causa la muerte en 10 a 14 días. El tratamiento preferido consiste en el recambio plasmático por medio de plasmaféresis automatizada, mediante equipos automatizados denominados procesadores celulares. En el procedimiento, se repone el plasma retirado con plasma fresco congelado, que contiene la metaloproteasa del factor von Willebrand. Esta enfermedad constituye la única indicación del plasma fresco congelado como sustituto del plasma retirado, ya que en todas las otras indicaciones de plasmaféresis terapéutica la restitución del volumen se efectúa con albúmina comercial al 5% en solución salina, para evitar el riesgo de transmitir enfermedades virales y prevenir las reacciones alérgicas al plasma humano.

Con el recambio plasmático, el 80% de los pacientes sobrevive al ataque inicial de PTT.

Las medidas adicionales en el tratamiento incluyen los glucocorticoides, que parecen actuar de manera central por medio de la supresión de los autoanticuerpos contra la metaloproteasa del factor von Willebrand. Los antiplaquetarios, como el ácido acetilsalicílico (aspirina) y el dipiridamol, pueden aumentar el número de remisiones cuando se acompañan de la plasmaféresis una vez que la cifra de plaquetas es mayor de 50 000/ μ l; la esplenectomía podría curar algunos casos recurrentes o resistentes. Otros agentes usados con éxito variable son la vincristina y la inmunoglobulina G intravenosa. El

● Cuadro 36-1

Opciones terapéuticas en la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico

Infusión de plasma fresco
Plasmaféresis con reposición de plasma fresco
Corticoesteroides
Vincristina
Antiagregantes plaquetarios
Gammaglobulina G intravenosa
Esplenectomía
Ciclosporina
Rituximab (anti-CD20)

rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B; de reciente introducción para tratar la PTT, ha mostrado buenos resultados al lograr la remisión de casos resistentes al tratamiento y también es útil para evitar recaídas. En el cuadro 36-1 se resume lo anterior y las otras opciones de tratamiento examinadas.

Finalmente, se recomienda no transfundir plaquetas a estos pacientes, ya que no sólo es inútil sino que puede incluso empeorar la condición del enfermo.

En el SUH, se aconseja el tratamiento de sostén logrando el equilibrio hidroelectrolítico y de ser necesario diálisis; el uso de antibióticos y antidiarreicos han mostrado efectos adversos, por lo que se recomienda evitarlos. Al igual que en la PTT, se aconseja administrar ácido fólico y transfusión de concentrado globular cuando sea necesario.

● Curso y pronóstico

La mortalidad se ha reducido al presente a alrededor del 10%. El factor más importante para un buen pronóstico es el diagnóstico temprano y el contar con infraestructura hospitalaria moderna y de banco de sangre para la plasmaféresis y la transfusión de plasma fresco congelado después de la misma. Muchos pacientes recaen (20 a 60%), por lo que la recuperación del suceso agudo no implica la curación total; hay que vigilar a los pacientes por lo menos durante uno a dos años a partir del diagnóstico. Las recidivas se asocian a un nivel de actividad de ADAMTS13 < 10%, aunque varios otros factores condicionan la misma; por lo general, una recaída es anunciada por la disminución en el recuento plaquetario, sin hemólisis acompañante, y puede evolucionar en unos cuantos días de manera rápida, o tardar semanas o meses en manifestarse claramente. En ocasiones, la recaída puede presentarse como un déficit neurológico localizado y sin trombocitopenia o microangiopatía acompañante, lo que representa un reto diagnóstico; los pacientes > 40 años, con fiebre > 38.5°C, y Hb < 9.0 g/dl tienen el peor pronóstico.

Por último, cabe señalar que la esplenectomía es útil en casos de recaída o de respuesta parcial incompleta al recambio plasmático.

● Púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria

Previamente se denominaba síndrome de Schulman-Ups-haw, o PTT crónica recurrente; causa < 1% de los cuadros de PTT. Éste es un trastorno genético, con más de 65 mutaciones del gen ADAMTS13 en el cromosoma 9q34 descritas a la fecha mediante secuenciación del DNA. El cuadro puede presentarse durante el periodo neonatal, pero es de muy difícil diagnóstico por falta de sospecha clínica; con frecuencia, el neonato mejora después de la transfusión de sangre o exanguinotransfusión; sin embargo, las complicaciones hematológicas de la PTT se desarrollan rápido, si no se infunde plasma con regularidad cada dos a cuatro semanas. El cuadro puede ser moderado y manifestarse en el adulto después de infecciones, diarrea, embarazo o cirugía. La actividad de la enzima ADAMTS13 es < 10%, pero no se detectan anticuerpos contra la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Allford S, Hunt B, Rose P et al.** Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Hematol*, 2003;120:556-573.
- Fontana S, Kremer J, Mansouri L.** Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*, 2006;90:245-254.
- Manucci PM.** Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome: much progress and many remaining issues. *Haematologica*, 2007;878-880.
- Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G.** Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*, 2001;60:831-846.
- Sadler EJ, Poncz M.** Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;2031-2054.
- Tsai HM.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007;21:609-632.
- Wilson DB.** Acquired platelet defects. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). *Hematology of infancy and childhood*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1597.

Breve historia de la hematología V. La transfusión sanguínea y el trasplante de células hematopoyéticas

37

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Historia de la transfusión sanguínea

Orígenes

La sangre ha ejercido una extraña fascinación en la mente de los seres humanos desde el principio de la historia de la humanidad, ya que ha sido referida como la esencia de la vida, el vehículo del alma y la mayor fuerza vital. Referencias del periodo clásico del uso de la sangre se encuentran en la cultura grecorromana; Galeno aclaró que las arterias contienen sangre, no aire (arteria: llevar aire), como se creía.

En el Antiguo Testamento se hace referencia a la naturaleza y disposición de la sangre en múltiples ocasiones, por ejemplo en Levíticos 17:11-12: “La vida de la carne está en la sangre, la sangre es la razón de la vida, por lo que nadie debe comer sangre”; en Génesis 9:4: “...no debe comerse la carne que todavía contenga la sangre que le da vida”; Éxodo 12:5-9: “...el cordero del sacrificio no debe contener sangre y no se comerá cruda sino después de haberse pasado por fuego”, y Levíticos 6:30: “...las ofrendas que se hagan por los pecados deben estar libres de sangre para comerse y han de ser pasadas por fuego”.

En la antigüedad, la sangre fue referida como un líquido vital, capaz de curar casi cualquier cosa y Plinio describió cómo los gladiadores romanos bebían sangre para curar, entre otras cosas, la epilepsia; los faraones egipcios se bañaban en sangre como cura para la elefantiasis y Galeno la indicaba para tratamiento de la rabia; los escandinavos bebían la sangre de ballena para tratar el escorbuto.

La transfusión sanguínea (TS) es citada en manuscritos hebreos en referencia al general Naam, líder de los ejércitos del rey de Siria, ya que sus médicos intentaron curarlo de su

lepra extrayendo la sangre de sus venas y reemplazándola por la de un soldado sano.

La idea de la TS reverberó con creciente fuerza en la decimoquinta y decimosexta centurias, cuando se creía que la transfusión de sangre de una persona joven y vigorosa a un anciano o enfermo era capaz de revitalizarlo. Se dice que el Papa Inocencio VIII, en fase terminal de una insuficiencia renal crónica, recibió la sangre de tres niños de 10 años en 1492, probablemente como un brebaje, con el desafortunado resultado de que tanto el Papa como los tres jóvenes veniseccionados fallecieron. En esta misma etapa se asociaba el “carácter sanguíneo” a la lujuria y la arrogancia.

Tres gigantes de la ciencia de los siglos XVI y XVII contribuyeron en gran medida al estudio de la TS: Andrés Vesalio rechazó las ideas medievales de la anatomía y el aparato circulatorio; William Harvey describió por primera vez de manera correcta la circulación de la sangre en su *di moto cordis*, publicado en 1628; Marcello Malpighi, utilizando el recién descubierto microscopio, describió el flujo sanguíneo capilar. La venopunción se desconocía hasta que en 1656 Christopher Wren infundió soluciones de vinos y eméticos en perros.

En Oxford, Richard Lower realizó la primera TS arteriovenosa entre perros, intentándolo poco después en seres humanos; en noviembre de 1667 Lower transfundió con varios mililitros de sangre de carnero a Arthur Coga, como tratamiento para un trastorno psiquiátrico.

Sin embargo, Lower no fue el primero en llevar a cabo una transfusión a un ser humano, ya que al otro lado del Canal de la Mancha el francés Jean Denis, profesor de Filosofía y Matemáticas en Montpellier, Francia, transfundió también la sangre de animales a seres humanos, siendo el primero

en describir la transfusión de cuatro pacientes con sangre de oveja entre junio y septiembre de 1667, en las *Transacciones Filosóficas de la Real Sociedad*.

Denis fue también el primero en describir una reacción hemolítica transfusional intravascular aguda, la cual se presentó después que le transfundió sangre de toro a un hombre, Antoine Mauroy de 34 años, quien sufría de un “frenesí de amores”, cuya hemoglobinuria fue descrita como cólera negra, que envió vapores al cerebro, causándole trastornos mentales y, tiempo después, la muerte, por lo que Denis fue acusado de asesinato por la viuda. Aunque Denis fue exonerado, la Facultad de Medicina de París prohibió por medio de un decreto la utilización de la transfusión sanguínea, desapareciendo ésta de la práctica médica por los siguientes 150 años.

Renacimiento de la transfusión sanguínea: 1818

James Blundell, el padre de la obstetricia, es a la vez el padre de la práctica moderna de la TS, ya que, elaborando sobre las observaciones de Lower respecto de los efectos positivos de la transfusión en revertir la hipovolemia, concluyó que la transfusión sería adecuada en casos de hemorragia posparto; además, recomendó que era necesario transfundir exclusivamente sangre humana a sus pacientes. Blundell aplicó lo anterior por primera vez en 1818 en un paciente con cáncer gástrico; además, Blundell documentó indicaciones y contraindicaciones para la transfusión e introdujo una serie de aparatos para su administración. Otro de sus descubrimientos fue el tratamiento de pacientes con hemofilia mediante la transfusión de sangre. Desafortunadamente, Blundell se retiró de la práctica de la medicina en 1847, habiendo acumulado medio millón de libras esterlinas de su práctica médica.

En 1849, Routh escribió un artículo en el *Medical Times* de Londres, justificando la TS, afirmando que no era más peligrosa que una amputación o herniorrafia y señalando un gran número de indicaciones para el procedimiento. Después de esto, la transfusión se aceptó como una parte de los procedimientos médicos; sin embargo, se usó de manera ocasional, y aun en la guerra civil estadounidense sólo se conocen referencias de dos procedimientos. Debe recordarse que en estos tiempos no había las pruebas cruzadas ni se conocía el sistema ABO, y que la introducción de la solución salina para restitución de líquidos contribuyó de modo sobresaliente a evitar el uso de la transfusión sanguínea.

A lo largo de la historia, tres grandes paradigmas han contribuido al desarrollo de la medicina de transfusión: el descubrimiento de los grupos sanguíneos y la inmunidad humoral contra ellos (decenio de 1900); la transmisión de las enfermedades virales por transfusión (decenio de 1960); los efectos inmunes, reguladores y supresores de la transfusión sanguínea (decenio de 1990).

Karl Landsteiner y el sistema ABO.

Periodo post-Landsteiner

En 1901, Karl Landsteiner publicó un artículo en el que describió los resultados de sus estudios en 22 sujetos. Al mezclar

los sueros y las células de los diferentes individuos y al observar las reacciones de aglutinación, dedujo que el fenómeno tenía bases inmunes. Como resultado de sus observaciones, realizó la que ha sido la mayor contribución en el campo de la inmunohematología: la descripción de los grupos sanguíneos del sistema ABO en el ser humano.

El año siguiente dos de sus alumnos, Decastello y Sturly, observaron individuos cuyo suero no aglutinaba eritrocitos de ningún otro sujeto, pero cuyas propias células sí eran aglutinadas por sueros de otros voluntarios, descubriendo el grupo AB. Por último, se contaba con un método *in vitro* para predecir el resultado de una transfusión sanguínea y evitar reacciones hemolíticas transfusionales. Como el trabajo de Landsteiner se publicó en alemán en una revista austriaca, no se incorporó a la práctica médica hasta 1920. En 1930, Landsteiner recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina por su contribución.

La terminología del sistema ABO se uniformó hasta 1937, en el primer congreso de la Sociedad Internacional de la Transfusión Sanguínea, en París. Resulta interesante conocer que los grupos sanguíneos se utilizaron con fines ideológicos y étnicos durante la Segunda Guerra Mundial, cuando se asoció el grupo A con la inteligencia y el grupo B a los judíos. Todavía en 1950, una ley de Louisiana, Estados Unidos, prohibía transfundir a un individuo blanco con sangre de un negro sin su consentimiento; a finales del decenio de 1960, la sangre era aún segregada por raza en algunos estados de la Unión Americana.

Pasaría un largo periodo antes que otros grupos sanguíneos significativos fueran descubiertos; en 1939, Philip Levine y Stetson descubrieron los anticuerpos del sistema Rh, en el caso de una mujer con un antecedente de óbito, la cual había recibido previamente una transfusión de sangre de su esposo. Muchos sistemas de grupos sanguíneos serían descubiertos durante los siguientes años por médicos estudiando reacciones inesperadas en sus pacientes, tanto clínicas como serológicas, siguiendo un modelo que es aún útil en la actualidad.

En 1908, Moreschi descubrió el principio de la prueba de la antiglobulina en animales, pero murió en la Primera Guerra Mundial, y su descubrimiento se perdió hasta 1945, cuando Coombs la redescubrió e introdujo en la práctica clínica. En 1914, Agate utilizó el citrato como anticoagulante, describiendo de paso su toxicidad.

Se necesitó de la Segunda Guerra Mundial para impulsar el banco de sangre a la era moderna; al inicio de la misma, un cirujano de color, el Dr. Charles Drew, fundó lo que serían los servicios de banco de sangre de la Cruz Roja Estadounidense. Hecho irónico, el doctor Drew murió por choque hipovolémico después de un accidente automovilístico.

Antes de la Segunda Guerra Mundial, la transfusión se efectuaba por medio de una anastomosis arteriovenosa, técnica perfeccionada por el cirujano francés Alexis Carrell, que años después, en 1912, recibiera el premio Nobel por sus contribuciones a la cirugía vascular. Entre otros problemas con este procedimiento, era difícil cuantificar la cantidad de sangre que pasaba del donador al receptor, lo que con frecuencia resultaba en un donador hipovolémico y un receptor hipertransfundido.

Richard Lewinsohn, del Hospital Monte Sinaí en Nueva York, introdujo el citrato de sodio como anticoagulante durante la transfusión en 1915, a una concentración del 0.2%. Posteriormente, se demostró que la adición de dextrosa permitía conservar los eritrocitos por tres semanas, con lo que el ACD (ácido cítrico, citrato, dextrosa), que se usó primero para evitar la caramelización durante el uso de la autoclave para esterilizar el citrato, se empezó a usar al inicio del decenio de 1940, impulsado por la necesidad de conservar y transportar la sangre al frente de combate durante la guerra. El ACD fue sustituido 20 años después por la solución con fosfato, CPD (citrato, ácido cítrico, fosfato, dextrosa), que permitía almacenar la sangre por 28 días. El CPD a su vez fue reemplazado por CPD-A (CPD-adenina) en 1965, mismo que cedió su lugar en 1980 al CPDA-1, que permite almacenar los eritrocitos por 35 días a temperatura de 1 a 6°C.

En los primeros años del decenio de 1960 se introdujeron las bolsas de plástico en lugar de los frascos de vidrio con tapón de goma, lo que hizo posible centrifugar la sangre total y con ello iniciar el uso de fracciones específicas de la sangre, con la consiguiente optimización en el uso de ésta. En ese mismo decenio se describió la mayor supervivencia de las plaquetas a 22°C en agitación continua y se estableció la necesidad de utilizar calentadores de sangre durante la transfusión masiva, ya que se determinó que los pacientes en choque a menudo morían, no por el fenómeno agudo o el daño tisular, sino por la infusión a través de un catéter central de grandes volúmenes de sangre refrigerada a 4°C, que bañaba de manera directa la aurícula derecha, induciendo una disfunción del sistema de conducción eléctrica del corazón.

Inicio de los servicios de transfusión y los bancos de sangre

El primer Servicio de Transfusión parece ser el establecido en 1921 en Londres por un civil inglés, Percy Oliver. En ese tiempo, los donadores debían ser llamados por la policía, y la única prueba que se hacía para evitar transfundir agentes infecciosos era la correspondiente a la sífilis. Aunque los donadores podían reclamar el pago de sus gastos, esto era poco común; sin embargo, en algunas partes de Inglaterra sí se pagaba a los donadores, lo que también sucedía en Francia, Alemania, Austria, Bélgica, Australia y Japón.

En esta época, muchos médicos elegían no usar anticoagulante para conservar la sangre, de manera que efectuaban una venosección y al terminar la donación suturaban la vena, la que ya no podía ser utilizada para una siguiente donación.

El Dr. Bernard Fantus, en el Hospital del condado de Cook en Chicago, estableció el primer banco de sangre del mundo en 1937, conservando la sangre hasta por 10 días. Poco antes, en Rusia, los médicos habían iniciado un método diferente, consistente en la transfusión de sangre de cadáver, publicando el primer caso en 1930. En 1937, Shamov publicó su serie de 2500 pacientes transfundidos de esta manera, de los cuales sólo siete murieron.

Edwin Cohn y las fracciones del plasma

La Oficina de Investigación Científica de Estados Unidos solicitó al profesor de Fisicoquímica, Edwin Cohn, entonces trabajando en la Escuela de Medicina de Harvard, en Boston, que desarrollara los métodos necesarios para fraccionar el plasma humano, proporcionándole para este fin sangre donada a la Cruz Roja.

En 1940, Cohn fue capaz de aislar las diferentes fracciones proteínicas del plasma, agregándole alcohol etílico varias veces y en sucesión, pero variando el pH, la temperatura y la concentración de sales. Con este método, que se utiliza con diversas modificaciones en la actualidad, Cohn logró aislar varias fracciones, designándolas con números romanos. La fracción I contiene el fibrinógeno, las fracciones II y III las diversas globulinas y la fracción V principalmente la albúmina.

Las inmunoglobulinas de las fracciones II y III confieren inmunidad pasiva y, cuando tienen actividad contra el antígeno D del sistema Rh, son capaces de prevenir la sensibilización al mismo y prevenir el desarrollo ulterior de la enfermedad hemolítica del recién nacido, lo que quedó demostrado desde 1966, en un estudio internacional en mujeres Rh negativas.

Aunque en 1964 Judith Pool, en California, informó que el precipitado insoluble obtenido al descongelar a 4°C el plasma fresco congelado (crioprecipitado) contenía una gran actividad de globulina antihemofílica (factor VIII), los pacientes que sufren de hemofilia también se vieron beneficiados con el aislamiento del factor VIII por el método de Cohn. Desafortunadamente, la industrialización de este producto requiere el reunir miles de donadores de plasma para su fraccionamiento, lo que durante la epidemia del sida causó la contaminación de diferentes lotes y la consecuente transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana, al igual que el de la hepatitis B, a los pacientes hemofílicos, lo que condujo a una mortalidad significativa en esta población.

El primer separador o procesador celular fue desarrollado por Cohn en 1951, dando inicio a la "terapia de componentes", término usado por el propio Cohn. En 1968 se desarrolló el primer separador de flujo continuo; la transfusión de granulocitos, recolectados con este separador, se asoció en ocasiones a la GVHD vinculada con transfusión, la cual puede ser prevenida por radiación previa de los productos sanguíneos, sea con un radiador especial o con el acelerador lineal mediante la radioterapia oncológica.

La criopreservación de glóbulos rojos, y posteriormente la de las células progenitoras de la médula ósea y de la sangre de cordón umbilical, inició en 1949, cuando de manera fortuita se identificó la capacidad del glicerol para proteger las células contra el daño por congelación.

Aunque algunas modalidades de la transfusión han cobrado popularidad recientemente, a consecuencia de la epidemia de sida, técnicas como las de autotransfusión en cirugía se desarrollaron mucho antes. En 1921, Grant ya había publicado un caso de autotransfusión en un paciente con un tumor cerebral, que no tenía dinero para pagar a sus donadores. Decenios después, en 1962, se informó de la exitosa utilización de la autotransfusión en más de 50 pacientes.

● Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Desarrollo del trasplante de células hematopoyéticas

A principios del siglo xx, Alexis Carrell demostró que los trasplantes de órganos, como el riñón y la piel, podían funcionar por semanas, pero por último serían rechazados. No fue sino hasta el decenio de 1940 cuando Peter Medawar elucidó las bases de los mecanismos inmunes que conducen al rechazo del aloinjerto. En 1949, Jacobson estableció que si se protegía el bazo de un ratón al que se radiaba letalmente, éste sobrevivía. Transcurrirían 15 años, hasta que en 1955 Main y Phren observaron que los ratones radiados letalmente podían ser rescatados por medio de la infusión de médula ósea (MO) de otro ratón (alógena), además de mostrar tolerancia posterior al injerto de piel del ratón donador de MO. Al poco tiempo, se demostró que las características citogenéticas de la MO de los ratones radiados correspondían a las de los ratones que la habían donado.

Para 1967, ya se habían identificado los siguientes factores y dudas principales incluidos en la tolerancia o rechazo del TMO: cómo conseguir que las células de la médula injertaran en la MO del receptor; ya se sabía que aún inyectadas de manera intravenosa, estas células eran capaces de repoblar de modo exitoso la médula del receptor; las células de la MO que se injertaban con éxito podían montar una respuesta inmune contra los tejidos del receptor, en lo que luego se llamó enfermedad de injerto contra huésped (*Graft Versus Host Disease*, GVHD, en inglés); la gravedad de la respuesta inmune hacia el receptor era controlada genéticamente; la compatibilidad histórica estaba bajo el control de un sistema mayor y múltiples sistemas menores de compatibilidad; la reacción de injerto contra hospedador podía ser controlada con el metotrexato; la ciclofosfamida, como único agente, podía causar la inmunosupresión necesaria para permitir el injerto exitoso; la importancia del timo y de las células T y B en la biología del trasplante necesitaban ser exactamente definidas.

El año de 1957 marca el inicio del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el ser humano, cuando Thomas informó de mieloablación por radiación corporal total o dosis altas de quimioterapia en pacientes con leucemia, seguidas de la infusión de MO por vía intravenosa, con mejoría transitoria. El único caso exitoso fue entre gemelos idénticos, lo que probó que el ser humano también podía ser protegido de dosis letales de radiación mediante administración intravenosa de MO.

En 1970 se publicó una revisión de 200 casos de trasplante de MO (TMO), ninguno de los cuales resultó exitoso. En retrospectiva, estos fracasos se debieron básicamente a la falta de conocimiento de los antígenos de histocompatibilidad y al hecho de que las dosis de radiación fueron insuficientes para causar la inmunosupresión requerida para tolerar la MO alógena. En 1965, Mathe había ya dado a conocer el aloinjerto exitoso de la MO, pero su paciente falleció de las complicaciones que después denominamos GVHD crónica.

Descubrimiento del sistema HLA y el trasplante de células hematopoyéticas en leucemia

Entre 1954 y 1958 se definió la existencia de los antígenos leucocíticos humanos, gracias a Dausset y Van Rod, utilizando los anticuerpos en el suero de pacientes politransfundidos y mujeres multíparas. Experimentos posteriores en modelos caninos establecieron que cuando se trasplantaba MO compatible en el sistema DLA, equivalente del HLA, en perros, éstos podían sobrevivir a largo plazo, sobre todo si se administraba metotrexato para prevenir la GVHD. Lo anterior preparó el camino para intentar el TCH entre seres humanos.

Hacia finales del decenio de 1960, un conocimiento detallado de los sistemas de antígenos de histocompatibilidad condujo a un renovado interés por llevar a cabo el TCH en seres humanos. En 1968, Gatti realizó el primer TMO exitoso en un paciente con inmunodeficiencia combinada grave, donada por un hermano que se suponía idéntico en el sistema HLA. Luego se demostró que diferían en un antígeno. Ese mismo año y el siguiente se publicaron dos casos adicionales. Es de notarse que ninguno de estos tres pacientes requirió de inmunosupresión, ya que por la naturaleza de su enfermedad eran inmunoincompetentes. Veinticinco años después, estos tres individuos todavía estaban vivos y curados.

En 1969, el grupo de TMO de Seattle empezó una serie de trasplantes de familiares HLA idénticos en pacientes con anemia aplásica y leucemia en fase terminal. El primer paciente sufría de una crisis blástica de una leucemia granulocítica crónica. Luego, se determinó que en realidad existía una incompatibilidad en un solo antígeno HLA. Este individuo logró recuperarse de una GVHD aguda, falleciendo después de una infección por oportunistas, causada por citomegalovirus, lo que anunciaba las complicaciones por inmunoincompetencia a observarse en el TCH.

En 1975, Thomas publicó una serie que incluía 110 pacientes, 73 con leucemia y 37 con anemia aplásica, después del fracaso de la terapia ordinaria. Sólo algunos con anemia aplásica y aun menos con leucemia lograron sobrevivir. Sin embargo, al final del decenio de 1970, el TMO durante la primera remisión de leucemia o al primer signo de recaída demostró claramente la gran mejoría en la supervivencia de estos individuos. De los 19 enfermos con leucemia mieloblástica aguda trasplantados e incluidos en el informe de Thomas en 1979, ocho estaban vivos y curados hasta el año 2000.

En 1986 se informó el éxito obtenido en pacientes con leucemia granulocítica crónica (LGC) condicionados con dosis altas de quimioterapia seguida de TCH, particularmente importante dada la naturaleza letal de la enfermedad, su corta supervivencia de cuatro a cinco años y la imposibilidad de curarla con quimioterapia. La aplicación del TCH en enfermedades no malignas inició también con Thomas en 1972, quien trasplantó pacientes con anemia aplásica, con una supervivencia del 40%, que mejoró de modo notable cuando se agregó un régimen inmunosupresor a base de ciclofosfamida y globulina antitimocito, seguidas de metotrexato y ciclosporina A para la inmunoprofilaxis de la GVHD.

Al final del decenio de 1950 se reconocía que los leucémicos requerían de un régimen de preparación para el TMO que fuera simultáneamente inmunosupresor y antileucémico. En un principio, se utilizó la radiación corporal total (*Total Body Irradiation*, TBI, en inglés), pero las rápidas recaídas demostraron que por sí sola no era suficiente. El progreso llegó en 1965, cuando Santos y Owens establecieron el potente efecto inmunosupresor de la ciclofosfamida (CY), de la que ya se sabía que era antileucémica. Un decenio después, Thomas, en Seattle, la administró a una dosis de 60 mg/kg durante dos días antes de la radiación, que se continúa utilizando con algunas modificaciones. Este régimen produjo los primeros receptores libres de enfermedad a largo plazo. El siguiente adelanto mayor fue la exitosa administración de TBI fraccionada, en 1982.

Un año después, en 1983, Santos demostró que la TBI no era indispensable en el TMO, al utilizar un régimen preparativo, que hoy llamamos de condicionamiento, combinando CY con busulfán a grandes dosis, lo que simplificó y facilitó el TCH. Los estudios comparativos posteriores demostraron que ambos regímenes con y sin TBI también eran eficaces.

Fuente de las células hematopoyéticas para el trasplante de células hematopoyéticas

Al principio se usaba exclusivamente la médula ósea para el trasplante hematopoyético, luego se demostró que las células mononucleares CD34+ eran eficaces por sí mismas; por lo anterior, en la actualidad se utiliza el término trasplante de células hematopoyéticas (TCH) en lugar del TMO. La demostración por Goodman en 1962 de la presencia de CH en la sangre periférica de ratones dio inicio al TCH de la sangre periférica, que se benefició enormemente del desarrollo de la tecnología de los separadores celulares, que simplificaron la recolección de las mismas por leucoféresis en el ser humano. A esto se agregó el hallazgo de un número alto de las CH después de administrar quimioterapia, así como factores de crecimiento de los granulocitos (G-CSF), entre 1987 y 1990. La ventaja para el donador con este método es que para obtenerlas no se requiere de anestesia general, internamiento, ni transfusión sanguínea posterior a la donación. Aunque con las CH de sangre periférica se incrementa el riesgo de GVHD crónica, el injerto prende más rápido y el número de células CD34+ recolectado por aféresis es mayor que el obtenido de la médula ósea.

En 1989, Broxmeyer demostró la presencia de CH en la sangre del cordón umbilical y de la placenta, lo que sugirió su uso para TCH. El primer trasplante exitoso con estas células lo informó Gluckman en 1989. Posteriormente, se ha establecido un número considerable de bancos de sangre de cordón criopreservada, con una vida útil de al menos 10 años. Las células de cordón tienen la ventaja adicional de causar menor GVHD al ser inmunológicamente inmaduras.

Enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD) y la reacción de injerto contra leucemia (GVL)

Las bases inmunes de la GVHD fueron definidas en 1959 en modelos murinos, mismos en los que también se aclaró el papel desempeñado por la célula T y la importancia de los sistemas de histocompatibilidad. En el decenio de 1970, cuando se obtuvieron injertos de manera constante, se observó la importancia de la GVHD en el ser humano, ya que hasta la mitad de los receptores de MO de un familiar HLA idéntico sufre de GVHD, fenómeno parcialmente prevenible con la administración de metotrexato y esteroides. Se logró un progreso considerable en 1978, cuando Powels dio a conocer el uso de la inmunoprofilaxis eficaz de la GVHD con ciclosporina A. Luego, se demostró que la combinación de ciclosporina A más metotrexato resultaba más eficaz. Hoy en día, la inmunoprofilaxis estándar de la GVHD consiste en un curso corto de metotrexato y seis meses de ciclosporina A. Aunque es posible prevenir la GVHD purgando las CH de linfocitos T, esto se acompaña de una mayor tasa de fracaso del injerto, reconstitución inmune retardada y la pérdida del efecto GVL, con el consecuente aumento en la tasa de recaídas, por lo que esta modalidad sólo se aplica en enfermedades no malignas, en las que el efecto GVL no es necesario.

Desde los estudios murinos en 1956, se sabe que las células inmunocompetentes del donador son capaces de eliminar las células leucémicas residuales (GVL), y aun las propias del receptor (GVHD). Estudios posteriores establecieron que la recaída de leucemia aguda es menor en receptores que han desarrollado una GVHD que en los que ésta no se ha manifestado. En 1990, Kolb fue el primero en informar que la infusión de linfocitos del mismo donador de CH junto con interferón α era capaz de inducir una remisión completa, y aun curación, en casos de leucemia granulocítica crónica en recaída postrasplante. Actualmente, se estudian las infusiones de subtipos de linfocitos y de linfocitos clonados, aunque se corre el riesgo de una GVHD más grave y de una mayor supresión medular.

El TCH de donadores sin parentesco (alógeno) es posible gracias a la creación, hace 25 años, de los programas de registro de donadores, con más de cuatro millones de donadores potenciales registrados a la fecha, en muchos de los cuales sus antígenos HLA se han determinado por métodos avanzados de biología molecular, llamados de alta resolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Blumberg N, Heal JM.** Transfusion and the immune system: a paradigm shift in progress? *Transfusion*, 1995;35:879-883.
- Broxmeyer HE.** Proliferative, Self-Renewal, and Survival characteristics of Cord Blood Hematopoietic and Progenitor Cells. En: Broxmeyer HE (ed.). *Cord Blood. Biology, Immunology, and Clinical Transplantation* Maryland: AABB Press, 2004;3-11.

- Cohn EJ.** The history of plasma fractionation. *Adv Military Med*, 1948;1:364-443.
- Diamond LK.** A history of blood transfusion. En: Wintrobe MM (ed.). *Blood. Pure and eloquent*. New York: McGraw Hill, 1980;659-688.
- Giangrande PL.** The history of blood transfusion. *Br J Haematol*, 2000;110:758-767.
- Lower R.** An account of the experiment of transfusion, practiced upon a man in London. 1667 [classical article]. *Yale J Biol Med*, 2002;75:293-297.
- Schmidt PJ.** Transfusion in the eighteenth and nineteenth centuries. *N Eng J Med*, 1968;279:1319.
- Starr D.** *Historia de la sangre. Leyendas, ciencia y negocio*. Barcelona: Ediciones B, 2000.
- Thomas ED.** A history of haemopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*, 1999;105:330-339.
- Thomas ED.** Landmarks in the development of hematopoietic cell transplantation. *World J Surg*, 2000;24:815-818.

Introducción a la medicina de transfusión

38

Dr. José Carlos Jaime Pérez • Dr. Mario César Salinas Carmona

● Medicina de transfusión

La medicina de transfusión es una especialidad multidisciplinaria que comprende los múltiples aspectos relacionados con la correcta selección, obtención y utilización de la sangre y sus fracciones con fines terapéuticos; incluye además el estudio, diagnóstico y tratamiento de los problemas relacionados con la transfusión sanguínea, así como la apropiada selección de productos para el tratamiento de pacientes que desarrollan reacciones adversas a la transfusión y de aquellos que producen aloanticuerpos o autoanticuerpos. Forman parte de esta especialidad, además, los procedimientos de hemoféresis a través de procesadores sanguíneos y la selección de donadores para el trasplante de células progenitoras de la sangre periférica por distintas técnicas de laboratorio, principalmente moleculares.

● Grupos sanguíneos

Los grupos sanguíneos están compuestos por diferentes determinantes antigénicos sobre la membrana de los eritrocitos de todas las especies animales. Se han descrito a la fecha 285 antígenos de grupos sanguíneos, organizados en 29 sistemas de grupos; estas moléculas tienen una función fisiológica, sea de adherencia, de receptor, o de transportador. Los grupos sanguíneos ABO y Rh son los más relevantes en inmunohematología y medicina transfusional y son los que se describen en los párrafos siguientes.

Sistema ABO

Fue el primero descrito, en 1900, por Karl Landsteiner, el descubridor de los grupos sanguíneos humanos; por este logro recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina el año de 1930. Los antígenos del sistema ABO residen en moléculas de carbohidratos estructuralmente relacionadas, y se forman como consecuencia de la actividad de enzimas llamadas glucosiltransferasas. Este sistema es el único en el que los antígenos no son el producto directo de la expresión de un gen, sino que este gen codifica una enzima, la cual es la encargada de agregar un residuo específico de carbohidrato, llamado azúcar

inmunodominante A o B, a una sustancia precursora básica, llamada antígeno o sustancia H, que a su vez es el resultado de la acción de la enzima fucosiltransferasa, producida por el gen H.

En el caso del antígeno A, el individuo expresa la enzima N-acetilgalactosaminiltransferasa, que agrega N-acetilgalactosamina a la sustancia H, una vez que a ésta se ha agregado la L-fucosa por la acción de la fucosiltransferasa, dando lugar al antígeno A. El 80% de los individuos que poseen el antígeno A son A_1 , el 20% restante son A_2 . Los sujetos A_2 son capaces de producir anti- A_1 después de una transfusión con células A_1 , lo cual no se estudia en el banco de sangre de manera sistemática, debido a que el anticuerpo anti- A_1 es casi siempre clínicamente insignificante. En el caso del antígeno B, la enzima galactosiltransferasa agrega residuos de galactosa a la sustancia H.

El gen O se considera no funcional; sin embargo, los individuos O poseen sobre sus eritrocitos gran cantidad de sustancia H no convertida. Los del grupo A,B expresan ambos antígenos. El fenotipo del grupo sanguíneo O es en realidad un fenotipo autonómico recesivo, ya que es el producto de la falta de los genes A y B.

Los antígenos ABO también se expresan en las células epiteliales, endoteliales y como moléculas solubles en el plasma. Los diversos líquidos corporales, como la saliva, contienen glucoproteínas que pueden expresar estos mismos oligosacáridos A y B, si la persona posee también el gen secretor (Se). El fenotipo Bombay (Oh) se debe a la ausencia de los antígenos H, A y B sobre los eritrocitos, por lo que éstos no son aglutinados por anti-A, anti-B o anti-A,B. El suero de estas personas contiene anti-A, anti-B y anti-H muy potentes; esto se demuestra, ya que aglutinan a los eritrocitos O en fase salina.

Anticuerpos del sistema ABO

Los anticuerpos en el sistema ABO se denominan “naturales” debido a que no requieren de un estímulo inmune primario para producirse, es decir, aparecen sin ser inducidos. La “teoría del medio” supone que estructuras similares a los

antígenos del sistema ABO, presentes en gran cantidad de moléculas de alimentos y bacterias, estimulan la formación de estos anticuerpos después del nacimiento, aunque esto no se ha probado de manera concluyente. Aunque los anticuerpos naturales son de la clase IgM, un estímulo inmune poderoso, como una transfusión con eritrocitos del grupo A en un receptor del grupo O, causará un aumento considerable del título de anticuerpos anti-A de clase IgG, lo que además es la muestra de que tuvo lugar dicha transfusión incompatible. Este fenómeno también puede verificarse durante un embarazo ABO incompatible, casi siempre cuando la madre es del grupo O y el feto es A, ocurriendo la sensibilización por hemorragia transplacentaria, que da lugar a la isoimmunización ABO, menos grave que la observada en el sistema Rh, tal vez debido a la distribución universal de los antígenos ABO, que "diluyen" el efecto del anticuerpo correspondiente.

Durante el desarrollo de una reacción hemolítica intravascular aguda por incompatibilidad ABO, los anticuerpos naturales de este sistema son capaces de fijar *in vivo* todos los componentes del complemento, lo que conduce a la hemólisis intravascular aguda, manifestada por la hemoglobinuria y la hemoglobinemia resultantes. Las manifestaciones incluyen disnea, dolor precordial y de espalda baja, y estado de choque. En la incompatibilidad ABO se activa además la cascada de la coagulación, lo que conduce a un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID), por lo que se considera como un suceso agudo y grave que pone en peligro la vida del paciente y que debe atenderse en la unidad de cuidados intensivos del hospital por personal altamente capacitado.

Sistema Rh

Fue descubierto por el Dr. Alexander Weiner y el doctor Landsteiner en 1940, en monos Rhesus, de donde deriva su nombre (factor Rh), aunque a nivel molecular el sistema equivalente en el ser humano no es exactamente el mismo. Este sistema es muy complejo en cuanto a su genética, nomenclatura e interacciones antigénicas. A diferencia de lo que ocurre con los antígenos del sistema ABO, de distribución universal, los antígenos del sistema Rh se localizan de manera exclusiva sobre la membrana de los eritrocitos. El antígeno principal del sistema Rh lo constituye el antígeno D, cuya presencia o ausencia es la que se estudia de manera sistemática en el banco de sangre, y la cual determina la clasificación de un individuo como Rh positivo o Rh negativo, respectivamente.

El primer ejemplo humano de la presencia del anticuerpo anti-D lo describieron Levine y Stetson en 1939, en una mujer cuyo feto tenía enfermedad hemolítica del recién nacido; cuando la madre, D negativa y sensibilizada por embarazos previos recibió una transfusión con eritrocitos de su esposo, D positivo, desarrolló una clásica reacción hemolítica por incompatibilidad Rh.

Sin contar los antígenos del sistema ABO, el antígeno Rh es el más importante en la práctica clínica. La diferencia más notoria estriba en que aquellas personas que carecen del antígeno D no poseen de modo natural el anticuerpo correspondiente, anti-D. Los anticuerpos anti-D sólo se forman

después de un estímulo inmune, como la transfusión con sangre D positiva, o el embarazo con un feto D positivo en una mujer D negativa. Es importante aclarar que sólo el 70% de los individuos D negativos reconoce el antígeno D y monta una respuesta inmune; el 30% restante está genéticamente imposibilitado para producir el anticuerpo anti-D, independientemente del volumen de sangre transfundida o del número de embarazos con fetos D positivos. El antígeno D está genéticamente determinado, con un tipo de transmisión autosómica dominante.

El sistema Rh posee casi 50 antígenos; sin embargo, los clínicamente significativos son C/c y E/e, además del D. El antígeno d no existe, ya que en realidad representa la ausencia del antígeno D. En contraste, los antígenos c y e son antitéticos de C y E, respectivamente, expresándose de manera concomitante, es decir, siempre que están presentes. En resumen, los cinco antígenos principales del sistema Rh son: D, C, E, c y e, los cuales explican más del 90% de los problemas inmunohematológicos relacionados con este sistema.

En algunos individuos, la presencia del antígeno D se puede demostrar sólo después de una prolongada incubación con el anticuerpo anti-D, además de la antiglobulina humana, siendo clasificados como D positivos; anteriormente, estas células se denominaban D^u, término que ya no se utiliza. En su lugar, estas células se denominan "D débil". Los eritrocitos D débiles no deben ser transfundidos a receptores D negativos, debido a que, aunque tienen menor potencial inmunógeno, existe la posibilidad de sensibilización por transfusión con estas células. En la mayoría de los casos, si el receptor es D débil, puede recibir sangre D positiva sin riesgo de inmunización.

D parcial

El hecho de que algunos individuos D positivos sean capaces de producir anti-D condujo al descubrimiento de que el antígeno D se compone de varios fragmentos, o epítopos, con un número mínimo reconocido de nueve, alguno de los cuales puede estar ausente, con la posibilidad de producir el anticuerpo correspondiente a ese fragmento por un individuo clasificado como D positivo. Antes, estas células se denominaban D mosaico o D variante, y en la actualidad se conocen como D parcial.

Síndrome Rh null

Existe en individuos que carecen de todos los antígenos del sistema Rh sobre sus eritrocitos, lo cual puede deberse a la ausencia de un gen regulador que permite la expresión de los genes Rh, o a la presencia de un gen amorfo en el locus Rh. Esta anomalía da lugar a un síndrome de hemólisis crónica, resultante de inestabilidad de la membrana del eritrocito debida a la falta de los polipéptidos correspondientes.

Anticuerpos del sistema Rh

En general, estos anticuerpos se forman después de la exposición a células incompatibles mediante la transfusión sanguínea o durante el curso de un embarazo. El antígeno D es

el más inmunógeno de este sistema, seguido por los antígenos c y E. En la inmensa mayoría de los casos, se trata de anticuerpos de la clase IgG, que causan una hemólisis extravascular o una reacción hemolítica retardada, debido a que el anticuerpo anti-D es capaz de unirse al antígeno D en las células incompatibles y fijar los fragmentos iniciales del complemento, hasta C3. Después, estos eritrocitos cubiertos con la IgG anti-D y los fragmentos del complemento circulan a través del bazo, en donde los macrófagos de los sinusoides esplénicos, que poseen receptores para la porción Fc de la IgG y para C3, fijan estos eritrocitos y los fagocitan, eliminándolos de la circulación y originando una reacción hemolítica transfusional retardada, unos cuantos días a dos semanas después de la transfusión Rh incompatible, lo que se manifiesta en el paciente por ictericia y falta del aumento esperado en la cifra de hemoglobina. Los anticuerpos anti-Rh persisten por muchos años, y aun cuando sean indetectables *in vitro*, la reexposición por transfusión o embarazo conduce a un rápido aumento en su título, con la consiguiente reacción adversa.

Inmunoprofilaxis de la sensibilización al antígeno D

Desde el decenio de 1960 se dispone de un preparado comercial de anti-D, obtenido de mujeres D negativas sensibilizadas por embarazo, o de varones sensibilizados con la inyección programada de eritrocitos D positivos. Este preparado de 300 µg proporciona inmunidad pasiva a la mujer D negativa, suficiente para protegerla contra una hemorragia transplacentaria de 30 ml de sangre total, equivalentes a 15 ml de eritrocitos D positivos.

La inmunoprofilaxis con anticuerpos anti-D se administra en las semanas 28 y 34 del embarazo, así como dentro de las 72 h posteriores al parto o cesárea; también se administra en caso de aborto, maniobras obstétricas asociadas a hemorragia transplacentaria o traumatismo abdominal. La cuantificación de la hemorragia transplacentaria se lleva a cabo por la

prueba de Kleihauer-Betke (KB), en la que los eritrocitos que contienen hemoglobina fetal permanecen teñidos de color rojizo, en tanto que los de la madre, que contienen hemoglobina A, aparecen como fantasmas debido a la elución de la misma por medio de la solución ácida utilizada en la tinción. La prueba de KB es capaz de detectar un glóbulo rojo del feto entre 200 000 de la madre. Se han hecho numerosos intentos para sustituir esta prueba por otras más refinadas, como las basadas en la citometría de flujo; sin embargo, la simplicidad y el bajo costo de la prueba de KB la han mantenido vigente hasta la actualidad.

● Otros grupos sanguíneos

No cabe duda que los sistemas ABO y Rh son los más significativos clínicamente y los más conocidos y estudiados; no obstante, existen al menos otros 27 sistemas de grupos sanguíneos con su propio grado de importancia clínica y biológica; entre ellos se incluyen, en orden decreciente de importancia clínica, los sistemas Kell, Duffy, Kidd y MNS, todos los cuales pueden asociarse a reacciones hemolíticas, predominantemente, aunque no de modo exclusivo, crónicas y extravasculares, mediadas por IgG.

BIBLIOGRAFÍA

- Brecher EM.** Technical Manual. 16 ed. American Association of Blood Banks Press, Bethesda, MD, 2005.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH.** Blood transfusion. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (eds.). Essential hematology. 4a. ed. London: Blackwell Science, 2001;307-318.
- Menitove JE.** Transfusión sanguínea. En: Bennett JC, Plum F (eds.). Cecil. Tratado de medicina interna. 20a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997;1026-1030.
- Reid ME, Calhoun L, Petz LD.** Erythrocyte antigens and antibodies. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ et al. (eds.). Williams' Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;2119-2136.

Pruebas de compatibilidad previas a la transfusión y la prueba de la antiglobulina humana o de Coombs

39

Dr. Carlos Almaguer Gaona

Historia

El procedimiento de las pruebas cruzadas ha evolucionado a través del tiempo. Desde 1818, año en que James Blundell, un ginecoobstetra inglés, efectuó la primera transfusión de sangre humana a una paciente para tratar una hemorragia posparto.

En 1900 Karl Landsteiner, un médico austriaco, descubrió los primeros tres grupos sanguíneos humanos A, B y O. El cuarto grupo, el AB fue descubierto por sus colegas A. Decastello y A. Sturli en 1902. Landsteiner recibió el premio Nobel de Medicina por su descubrimiento en 1930.

En 1907, Hektoen sugirió que para la seguridad en la transfusión debían realizarse las pruebas cruzadas entre los donadores y los pacientes para excluir las mezclas incompatibles. En Nueva York Reuben Ottenberg efectuó la primera transfusión sanguínea, usando grupo sanguíneo y pruebas cruzadas.

En 1939-1940, Karl Landsteiner, Alex Wiener, Philip Levine y R.E. Stetson descubren el sistema del grupo sanguíneo Rh, y rápidamente se le reconoce como la causa de la mayoría de los casos de la enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal, así como de las reacciones transfusionales retardadas. El sistema del grupo Rh toma su lugar después del ABO, como uno de los más importantes en el campo de la transfusión sanguínea.

● Historia clínica

En medicina transfusional, como en cualquier otra área de la medicina, es indispensable contar con una historia clínica completa antes de proceder a ordenar la transfusión de algún producto sanguíneo. Por ejemplo, resulta necesario documentar episodios previos de transfusiones recibidas por el paciente, durante la presente o pasadas enfermedades o procedimientos quirúrgicos; si hubo alguna complicación, y cuál fue el resultado de esas transfusiones previas. Es importante tener en cuenta que la transfusión es sólo una parte del tratamiento y no una terapia definitiva por sí misma.

Introducción (cuadro 39-1)

A menos que la situación clínica sea urgente, las pruebas cruzadas deben llevarse a cabo siempre y antes de que la sangre total o el paquete de glóbulos rojos, sean entregados para su transfusión. Las pruebas se deben practicar en todas las unidades de sangre o componentes que contengan glóbulos rojos.

Es importante señalar que aunque los resultados de las pruebas cruzadas sean compatibles, éstas tienen sus limitaciones, como el hecho de que no garantizan la sobrevivencia normal de los eritrocitos transfundidos, tampoco evitan la inmunización del receptor y no detectan los potenciales errores humanos que pudiesen ocurrir. Podemos considerar que la única transfusión exenta de la posibilidad de provocar inmunización es la autotransfusión o bien la transfusión que se efectúa entre gemelos idénticos.

● Cuadro 39-1

¿Qué ocurre después que se piden las unidades de sangre para un paciente?

Identificación y obtención de la muestra del receptor
Determinación del grupo sanguíneo ABO y RH del receptor y del donador
Detección de anticuerpos * irregulares (semipanel)
Se selecciona la unidad del mismo grupo o compatible
Pruebas cruzadas
Incompatibles
Compatibles
Se estudia
Se envía la unidad para transfusión

* En México no sustituyen a las pruebas cruzadas, sólo las complementan, según el criterio del banco de sangre.

Procedimientos de las pruebas cruzadas (cuadros 39-2, 39-3, 39-4 y 39-5)

Antes de llevar a cabo las pruebas cruzadas se recomienda comprobar en una muestra obtenida del tubo colector de la unidad de sangre o del concentrado eritrocitario, el grupo directo ABO y la presencia del antígeno Rh₀ (D) en el donador. De esta manera se tiene la seguridad de estar empleando el grupo sanguíneo correcto y así se evitan confusiones posteriores en los resultados de las pruebas cruzadas.

Básicamente, al procesar las pruebas cruzadas se pretenden experimentar *in vitro*, las condiciones de lo que pudiese ocurrir *in vitro*, cuando se mezclan el suero y los eritrocitos, tanto del receptor como del donador y dependiendo de la fase durante el procedimiento de las pruebas cruzadas, en que se observe incompatibilidad (aglutinación o hemólisis), se puede saber de qué tipo de anticuerpo se trata. Las pruebas cruzadas, sólo van a detectar, pero no a identificar, la especificidad de los anticuerpos.

1. Prueba cruzada mayor

A la prueba cruzada mayor se le denomina de esta forma porque es la más importante desde el punto de vista clínico, aquí el suero del receptor representa un volumen mayor, comparado con el escaso volumen presente en la unidad que se va a transfundir. Se deben mezclar el suero del receptor y una suspensión al 2-5% de los eritrocitos del donador. Esta suspensión se puede hacer en solución salina normal o en solución salina de baja concentración iónica (LISS).

El procedimiento para efectuar la prueba cruzada mayor debe incluir las fases que permitan demostrar la ausencia de anticuerpos específicos regulares (del ABO), y aquellos irregulares de importancia clínica (que actúen a 37°C o en la fase de antiglobulina), en el suero del receptor, contra los eritrocitos del donante.

2. Prueba cruzada menor

En la prueba cruzada menor se mezcla el suero del donador con los eritrocitos del receptor.

3. Autocontrol o autotestigo

La norma oficial mexicana indica la inclusión de un autocontrol, también llamado autotestigo. En el se deben mezclar el suero y los eritrocitos del receptor, lo que permite detectar la presencia de autoanticuerpos.

Fases de las pruebas cruzadas (cuadro 39-6)

La norma oficial mexicana especifica que las pruebas cruzadas incluyan las pruebas de aglutinación en medio salino; en un medio facilitador de la reacción, como albúmina o solución de LISS (solución salina de baja concentración iónica) y la prueba de antiglobulina humana (prueba de Coombs).

Las pruebas cruzadas se efectúan en tubos o en sistemas de gel, porque se obtiene una mayor sensibilidad al utilizar una proporción de suero/eritrocitos más adecuada. Las prue-

● Cuadro 39-2

¿Qué etapas componen las pruebas cruzadas?

Pruebas cruzadas
Mayor
Menor
Autocontrol
Suero del receptor y glóbulos rojos del donador
Suero del donador y glóbulos rojos del receptor
Suero y glóbulos rojos del receptor

● Cuadro 39-3

¿Cómo se clasifican los anticuerpos en inmunohematología?

Clasificación de anticuerpos		
Según su importancia clínica	Clínicamente significativos	IgG
Según su presencia en el suero	Clínicamente no significativos	IgM
	Regulares	ABO
	Irregulares	Diferentes al ABO

● Cuadro 39-4

¿Cuáles son las propiedades de los anticuerpos en las condiciones de laboratorio?

Anticuerpos		
Tipo	IgG	IgM
Composición	Incompleto	Completo
Temperatura	37°C	18 – 24°C
Reacción en medios	Albúmina, Coombs y enzimas	Solución salina

● Cuadro 39-5

¿Qué capacidad tiene cada procedimiento de banco de sangre para asegurar la compatibilidad de las unidades de sangre que se van a transfundir?

Probabilidad de transfundir sangre segura		
Procedimiento	% de compatibilidad individual	% de compatibilidad acumulada
Ninguno	64.4	64.4
ABO	35.0	99.4
Rh0	0.4	99.8
Detección de anticuerpos	0.14	99.94
Pruebas cruzadas	0.01	99.95
Autotransfusión	100	100

● **Cuadro 39-6**

¿Cómo sería un procedimiento estándar de pruebas cruzadas?*

Marque un tubo para cada donador
Agregue 2 gotas del suero del paciente a cada tubo
Agregue 2 gotas de la suspensión al 2% de eritrocitos del donador en LISS
Centrifugue inmediatamente y lea
Incuba a 37°C por 10-15 min
Centrifugue y lea
Efectúe la prueba de antiglobulina humana (Coombs)
Confirme la validez de las pruebas negativas con eritrocitos sensibilizados

* Cada banco de sangre establece su procedimiento de acuerdo con sus necesidades.

bas en portaobjetos se emplearon antes de conocer la ventaja anterior y la que se obtiene con la centrifugación.

1. Pruebas en solución salina

El método serológico más barato y accesible es el que emplea solución salina normal (0.9%), también llamada solución salina fisiológica.

En general los anticuerpos IgM o completos reaccionan a temperatura ambiente (18-24°C) y en la fase de solución salina.

Cuando la mezcla del suero y los eritrocitos se efectúa a temperatura ambiente se va a detectar la presencia de la incompatibilidad del ABO y los anticuerpos irregulares como el anti-M y el anti-N, que no son significativos clínicamente. En cambio, cuando se incuba a 37°C, se puede demostrar la presencia del anti-D, anti-K o anti-E, que sí pueden provocar daño en el receptor.

La mayoría de los anticuerpos solamente se unen a los glóbulos rojos durante la incubación, pero no aglutinan, demostrándose esta reacción hasta que se les agrega la antiglobulina o suero de Coombs.

2. Solución de albúmina

Desde 1945 la solución de albúmina, de suero bovino, ha sido usada para aumentar la aglutinación directa de los eritrocitos con anticuerpos del tipo IgG, particularmente los anticuerpos Rh. El mecanismo exacto de cómo potencia la unión del anticuerpo es desconocida, pero se considera que las soluciones de albúmina, solamente intervienen en la primera etapa de la aglutinación, permitiendo únicamente la unión de los anticuerpos a los eritrocitos sin llegar a demostrar la aglutinación completa.

3. Pruebas en solución salina de baja concentración iónica (LISS)

Cuando las reacciones antígeno y anticuerpo ocurren en condiciones de baja concentración iónica, el tiempo requerido

de incubación para detectar la mayoría de los anticuerpos se acorta a 10 o 15 min, a diferencia de la incubación en solución salina, que es de 30 min. Esto se debe a que se incrementa la unión de más anticuerpos a la superficie de los eritrocitos, haciendo la aglutinación más visible.

4. Prueba de antiglobulina humana (prueba de Coombs)

En 1945 Coombs, Mourant y Race describen una prueba para detectar anticuerpos anti-Rh₀ (anti D), que no aglutinaban en el suero de un paciente. Más tarde esta misma prueba fue usada para demostrar *in vivo* la presencia de anticuerpos incompletos que cubrían los eritrocitos como en la AHAI. A esta prueba se le conoce ahora como prueba de la antiglobulina humana o prueba de Coombs.

Los principios de la prueba de antiglobulina son los siguientes: como los anticuerpos y el complemento de origen humano (globulinas) se inyectan en un conejo, éste va a producir antiglobulinas humanas como respuesta.

Las moléculas de antiglobulina actúan como un puente, que une a los anticuerpos incompletos a los glóbulos rojos.

Hay dos variantes de esta prueba. Cuando la antiglobulina humana se emplea para detectar anticuerpos unidos a eritrocitos *in vivo*, se le llama **prueba de antiglobulina directa** o **Coombs directo**. En cambio, cuando la antiglobulina humana se usa para detectar la reacción de anticuerpos y antígenos *in vitro*, después de una apropiada fase de incubación, se le denomina **prueba de antiglobulina indirecta** o **Coombs indirecto** (cuadros 39-7 y 39-8).

Aplicaciones de la prueba de la antiglobulina o de Coombs

1. Prueba de Coombs directa

A) En la investigación de autoanticuerpos, como en la anemia hemolítica autoinmune. B) En la investigación de aloanticuerpos, como en la enfermedad hemolítica del recién nacido. C) Para documentar una reacción hemolítica transfusional.

2. Prueba de Coombs indirecta

A) Permite la detección de anticuerpos irregulares en un suero problema. B) Se utiliza para la determinación del fenotipo de los glóbulos rojos. C) Como parte de las pruebas cruzadas.

● **Cuadro 39-7**

¿Qué elementos integran a la prueba de antiglobulina humana variante directa?

Prueba de Coombs directa
A.G.H.*
Aglutinación
No hay aglutinación
Coombs+
Coombs-
* Antiglobulina humana (suero de Coombs).

● Cuadro 39-8

¿Qué elementos integran a la prueba de antiglobulina humana variante indirecta?

Prueba de Coombs indirecta
Suero (paciente)
G.R.O + (donador)
Incubación
A.G.H.*
Aglutinación
No hay aglutinación
Coombs+
Coombs-

* Antiglobulina humana (suero de Coombs).

Interpretación de la prueba de Coombs directa (cuadro 39-9)

Cuando la prueba de antiglobulina de tipo directa es positiva, están presentes anticuerpos incompletos IgG o existe C3d unido a los eritrocitos. En cambio, cuando no existe aglutinación (negativa), están ausentes los anticuerpos en la superficie de los eritrocitos.

Una prueba de Coombs directa negativa no necesariamente significa que hay ausencia de anticuerpos incompletos sobre los glóbulos rojos, pues los reactivos usuales de antiglobulina humana poliespecífico y anti-IgG que se usan únicamente reaccionan cuando hay 200 moléculas o más de IgG por eritrocito. De la misma manera, si el anticuerpo involucrado es una IgA, como en algunos casos de anemia hemolítica autoinmune, la prueba será negativa, pues el reactivo usual no contiene anti-A.

Prueba de Coombs indirecta

La prueba de antiglobulina de tipo indirecta es positiva (aglutinación) cuando hay anticuerpos incompletos libres en el suero.

● Cuadro 39-9

¿Cómo se interpretan los resultados de ambas pruebas de la antiglobulina humana o de Coombs?

Interpretación de la prueba de antiglobulina humana (prueba de Coombs)
Directa
Indirecta
Hay anticuerpos incompletos [IgG o C3d] unidos a eritrocitos
No hay anticuerpos incompletos [IgG o C3d] unidos a eritrocitos
Hay anticuerpos incompletos [IgG o C3d] presentes en el suero del paciente
No hay anticuerpos incompletos [IgG o C3d] presentes en el suero del paciente

● Cuadro 39-10

¿Cómo se preparan los eritrocitos para confirmar de las pruebas de antiglobulina humana negativos?

Preparación de G.R. sensibilizados (control de Coombs)
Lave 4 veces, 1-2 ml de paquete globular, con solución salina normal
Prepare una dilución 1:8 o 1:6 de anti-Rh [D]. Diluya con salina o albúmina
Mezcle volumen a volumen
Incube a 37°C, × 30 min
Lave 2 veces con solución salina
Resuspenda al 5% con solución salina
Verificación: 1 gota de la suspensión de eritrocitos al 5% + 2 gotas del suero de Coombs
Resultado: aglutinación 2-3 cruces

Control de la prueba de antiglobulina (cuadro 39-10)

Como un control del procedimiento de las pruebas cruzadas y del suero de Coombs, en cada prueba interpretada como negativa se deben agregar eritrocitos D+ sensibilizados con IgG anti-D, a esto se le conoce como “control de la antiglobulina”. Este control sólo se emplea en las pruebas negativas, que son la mayoría en la práctica diaria del banco de sangre.

Interpretación del control de Coombs (cuadro 39-11)

Los eritrocitos D+ sensibilizados se agregan a las pruebas de antiglobulina humana negativas, tanto a las de tipo directa como a las de la variedad indirecta, para confirmar el resultado. Cuando la aglutinación es positiva, se confirma que la prueba es una verdadera negativa. Cuando la aglutinación es negativa se tratará de una prueba falsamente negativa.

Interpretación de las pruebas cruzadas (cuadro 39-12)

El resultado que se puede obtener en las pruebas cruzadas es de compatibilidad o incompatibilidad.

La mayoría de éstos en la práctica diaria son compatibles, y es el resultado que se obtiene cuando la tipificación del grupo ABO y Rh han sido llevados a cabo correctamente y además se ha seleccionado la unidad de sangre o componente adecuados.

● Cuadro 39-11

¿Cómo se interpretan los resultados del control de la prueba de antiglobulina humana?

Interpretación de control de Coombs
Prueba de antiglobulina humana negativa
Control de Coombs (eritrocitos sensibilizados)
Aglutinación + (verdadero negativo)
Aglutinación - (falso negativo)

● **Cuadro 39-12**

¿Cuál es la decisión en el banco de sangre cuando una unidad es incompatible?

Interpretación de las pruebas cruzadas
Incompatible
Compatible
No urgente
Urgente
La mayoría*
buscar:
1. Isoanticuerpos
2. Autoanticuerpos
3. Roleaux
4. Reactivos
por:
IgG
IgM
Enviar la sangre menos incompatible
No actúa a 37°C

En el pequeño número de pruebas cruzadas con resultados incompatibles, especialmente cuando se trata de la prueba cruzada mayor, se debe resolver el problema antes de transfundir las unidades que se tenían seleccionadas.

La urgencia para transfundir determinará la conducta a seguir. Cuando es urgente, como en el choque hemorrágico, no hay tiempo para estudiar la causa de la incompatibilidad de las pruebas cruzadas y lo que se debe hacer es determinar si es por anticuerpos fríos o calientes, verificando la temperatura en la cual se manifiesta el anticuerpo.

Cuando se trata de un anticuerpo que actúa a temperatura ambiente, carece de significado clínico por lo que se puede enviar la sangre para transfusión. Su presencia va a dificultar la tipificación del grupo ABO y en general las pruebas de laboratorio que se lleven a cabo a temperatura ambiente. En estos casos la muestra de sangre se debe colectar y mantener a 37°C y los eritrocitos se deben lavar con solución salina normal a 37°C varias veces, para eliminar el plasma. Lo más frecuente es que su especificidad sea anti-I.

En cambio, cuando es un anticuerpo que actúa a 37°C o en la fase de antiglobulina humana, se deberá seleccionar la o las unidades que sean “menos incompatibles”. Por su rango térmico estos anticuerpos van a dificultar la tipificación del Rh₀ (D).

Es diferente cuando las condiciones son electivas y hay tiempo para estudiar la causa de la incompatibilidad observada en las pruebas cruzadas. Aquí se busca como causa la presencia de: isoanticuerpos o autoanticuerpos en el plasma del receptor y la formación de roleaux.

El primer paso consiste en revisar el autocontrol o autotestigo, el cual contiene únicamente el plasma y los eritrocitos del receptor, por lo que se descarta la influencia del donador.

Si en el autocontrol hay aglutinación, la causa de la incompatibilidad es un autoanticuerpo. Cuando la aglutinación está ausente, el problema lo causa un isoanticuerpo. Ambos son anticuerpos irregulares y con la temperatura a la cual actúan podemos reconocer si son significativos clínicamente o no.

Cuando existe un resultado positivo en el tubo de autocontrol del suero del receptor, esto indica la presencia de un autoanticuerpo, cuando es positivo, y la de un isoanticuerpo cuando es negativo.

Dependiendo de la temperatura a la cual se detecta, sabremos si es clínicamente significativo o no. Cuando lo encontremos a 37°C o bien en la fase de antiglobulina (prueba de Coombs), su significado clínico es incuestionable.

Una vez detectada la presencia de un anticuerpo irregular se procede a identificarlo empleando el panel de glóbulos rojos. Cuando se trata de autoanticuerpos, es común que tenga especificidad contra antígenos muy frecuentes en la población, por lo que la identificación es usual que sea infructuosa. En cambio en el caso de un anticuerpo (iso o autoanticuerpo), que reacciona a temperatura ambiente (18-22°C), como no tiene importancia clínica, no se estudia. Aunque son anticuerpos que reaccionan *in vitro*, interfiriendo las pruebas serológicas, no tienen ningún efecto *in vivo*.

Selección de la sangre y sus componentes para transfusión (cuadros 39-13, 39-14, 39-15 y 39-16)

Una vez comprobado que las unidades de sangre son negativas para enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre, se procede a seleccionar la o las unidades de sangre compatibles para los receptores.

Éstas de preferencia, siempre se seleccionarán del mismo grupo sanguíneo (grupo idéntico). Cuando no se tenga ésta, se deben emplear sangre o componentes de grupo sanguíneo ABO y Rh₀ compatibles, por ejemplo: el receptor de grupo sanguíneo A o B, puede recibir paquete globular de grupo O (denominado “donador universal”). En cambio, el receptor de grupo AB puede recibir paquete globular de cualquier grupo, de hecho, los individuos cuyo fenotipo es AB, se les denomina “receptores universales”, ya que en su plasma no presentan anti-A ni anti-B. El receptor de grupo O sólo puede recibir O. El concepto de “donador universal”, que se le atribuye al

● **Cuadro 39-13**

¿Cuál es la frecuencia de grupos sanguíneos ABO y Rh₀ en México?

Grupo sanguíneo	% *
O	50-60
A	30-40
B	8-9
AB	1-2
D (Rh positivo)	95-97
d (Rh negativo)	3-5

*Varía según el mestizaje en la población en que se practiquen.

● **Cuadro 39-14**

¿Qué se debe transfundir en un paciente con grupo sanguíneo O y A?

Transfundir			
Paciente	1a opción	2a opción	3a opción
O+	O+	O-	X
O-	O-	X	X
A+	A+	O+ paquete	O- paquete
A-	A-	O- paquete	X

grupo O se aplica únicamente a los eritrocitos o paquete globular, no a la sangre total.

Los receptores Rh₀ negativos deben recibir sangre o componentes con eritrocitos Rh₀ negativos y sólo en casos de urgencia o en casos médicamente justificados deberán recibir sangre Rh₀ positiva, siempre y cuando el receptor no esté previamente sensibilizado.

Como los anticuerpos anti-D, del sistema Rh₀, no son naturales y por lo tanto no están presentes normalmente en su plasma, cuando se transfunde sangre Rh₀ positiva a un receptor Rh₀ negativo no se observa ningún daño inmediato, pero posteriormente un 70% de estos receptores van a producir anti-D (se sensibilizan), lo que no es deseable, especialmente en mujeres jóvenes, en etapa reproductiva, en cuyos productos puede conducir al desarrollo de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

En una urgencia médica, cuando se conoce el grupo sanguíneo ABO y Rh₀ del paciente, se entrega del mismo grupo si se tiene disponible, en cambio si es desconocido, el paciente debe recibir paquete de glóbulos rojos O Rh₀ (D) negativos, que es la más segura. Si no hubiera y la situación es grave, se deben transfundir glóbulos rojos de tipo O positivo.

● **Cuadro 39-15**

¿Qué se debe transfundir en un paciente con grupo sanguíneo B y AB?

Transfundir			
Paciente	1a opción	2a opción	3a opción
B+	B+	O+ paquete	O- paquete
B-	B-	O- paquete	X
AB+	AB+	O+, O-, A+, A- B+, B- paquete	
AB-	AB-	O-, A-, B- paquete	

● **Cuadro 39-16**¿Qué debemos transfundir en el sistema Rh₀?

Transfundir		
Paciente	1a opción	2a opción
Rh positivo	Rh positivo	Rh negativo
Rh negativo	Rh negativo	Rh positivo*

*Si no existe sensibilización previa.

Hay más flexibilidad al seleccionar componentes con plasma y concentrados plaquetarios. Idealmente todos los componentes deben ser de grupo idéntico o específico. El plasma AB, en el que están ausentes los anticuerpos naturales, constituye la segunda opción, después del grupo ABO idéntico.

En la práctica, transfundir plasma o concentrados plaquetarios que contienen anti-A o anti-B raramente causa problemas, excepto en niños muy pequeños, o en los casos raros de pacientes hemofílicos que hayan sido intensamente transfundidos.

La transfusión de otros productos sanguíneos que contienen plasma de grupo O incompatible con los eritrocitos del receptor, como en los concentrados plaquetarios o en el crioprecipitado, es más peligrosa que el de los otros grupos sanguíneos, y debe considerarse como la última opción para transfundir.

BIBLIOGRAFÍA

- Blood transfusion therapy.** Gottschall J, editor. AABB press, Bethesda, 2005.
- Brecher EM.** Technical Manual. 16 ed. American Association of Blood Banks Press, Bethesda, MD, 2005.
- Norma Oficial Mexicana.** NOM-003-SSA2-1993. "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos". Diario Oficial de la Federación. 18 de julio de 1994. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/003ssa23.html>
- Klein HG, Anstee DJ.** Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11th ed. United Kingdom: Blackwell Publishing, 2005; 352-665.
- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M.** Blood transfusion in clinical medicine blood. 11th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2005 (reprinted 2006).
- Mintz DP, ed. Transfusion Therapy:** Clinical principles and practice, 2ª ed. Bethesda; MD: American Association of Blood Banks, 2005.
- Radillo GA.** Medicina transfusional, 2ª ed. México, D.F. Prado; 2006.
- Rodríguez-Moyado R, Quintanar-García E, Mejía-Arregui M.** El banco de sangre y la medicina transfusional. Distrito Federal, México: ed. Médica Panamericana, 2004.

Terapia con componentes sanguíneos

40

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Donación de sangre

La donación de sangre debe estar motivada por el altruismo, sin intereses secundarios. El donador debe reunir una serie de requisitos físicos y contestar de manera satisfactoria un cuestionario sobre actividades de alto riesgo, para garantizar la ausencia de agentes infecciosos. Una vez donada, la sangre es sometida a una serie de estudios a fin de descartar la presencia de agentes infecciosos, sobre todo virales, como el virus de la hepatitis B o C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La información pertinente a la donación de sangre, así como a la transfusión de la misma según la norma oficial mexicana, se puede encontrar en la siguiente dirección electrónica: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/003ssa23.html>

● Concepto de utilización de la sangre y sus fracciones

Este término se refiere a la transfusión de la fracción específica de la sangre que el paciente necesita y no a la transfusión de sangre total, lo que optimiza el recurso, debido a que una sola unidad donada beneficia a varios pacientes. Al menos tres componentes deben derivarse de una sola unidad donada: el concentrado globular o concentrado de glóbulos rojos, el concentrado plaquetario y el plasma fresco congelado.

A continuación se describen los diferentes componentes sanguíneos, su preparación y las indicaciones para su administración.

● Extracción y fraccionamiento de la sangre

Después de esterilizar el sitio para la venopunción con alcohol y una solución de yodo, se extrae la sangre con una aguja de calibre núm. 16; en la bolsa la sangre debe fluir y mezclarse con el anticoagulante, lo que toma de 7 a 10 min. Por lo general, se extraen 450 ml y se mezclan con 63 ml de anticoagulante, que puede ser ACD, compuesto de adenina, citrato y dextrosa, citrato, fosfato y dextrosa CPD, que per-

miten almacenar los eritrocitos por 21 días; si la solución contiene adenina, como el CPD-A, el almacenamiento se puede extender por 35 días.

La sangre se recolecta en bolsas de plástico desechables y estériles. Las bolsas triples permiten la centrifugación y separación de los tres componentes sanguíneos básicos: glóbulos rojos, plasma y plaquetas. Para su fraccionamiento, la unidad es centrifugada a diferentes velocidades que separan de manera selectiva el componente deseado. Por cada 100 ml de sangre recolectada, debe haber 15 ml de ACD (adenina, citrato, dextrosa) o 14 ml de CPD (citrato, fosfato, dextrosa), o CPDA-1 (citrato, fosfato, dextrosa, adenina), la cual es la solución anticoagulante utilizada con más frecuencia.

● Almacenamiento de la sangre

La sangre total se almacena a 4°C, las plaquetas a 22°C hasta por cinco días y el plasma fresco se congela a -18°C hasta por un año.

Es importante tener en mente que el proceso de almacenamiento produce por sí mismo cambios en la viabilidad de la sangre, globalmente conocidos como la “lesión de almacenamiento”. Entre otros cambios destacan la fuga de potasio intracelular, el aumento en el amonio y la disminución del pH. En particular, los glóbulos rojos sufren cambios moleculares y de la estructura de su membrana, que conducen a la pérdida de la viabilidad en algunos de ellos. El cambio bioquímico más notable es la disminución en el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que es la molécula que regula la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno de manera inversa a su concentración; de lo anterior se deriva que dicha reducción se acompaña de una mayor dificultad en la liberación del oxígeno a los tejidos por un incremento en la afinidad mencionada, es decir, una desviación a la izquierda de la curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina. La liberación normal del oxígeno se alcanza a las 24 h posteriores a la transfusión, aunque a las 4 h de transfundidos los glóbulos rojos ya han recuperado prácticamente la mitad de su 2,3-difosfoglicerato.

● Indicaciones para la administración de los componentes sanguíneos

Sangre total

Una unidad de sangre total contiene cerca de 450 ml de sangre, 63 ml de anticoagulante y entre 36 y 44% de hematocrito. Se almacena refrigerada entre 1 y 6°C; una vez transfundida, más de 75% de los eritrocitos debe sobrevivir durante al menos 24 h.

No hay justificación científica para el uso de sangre total "fresca" (de menos de 24 h de extraída), ya que el tiempo requerido para realizar los exámenes obligatorios para búsqueda de agentes infecciosos suele ser mayor que eso; sin embargo, el uso de sangre total menor de cinco a siete días está justificado en la exanguinotransfusión en neonatos con grave hiperbilirrubinemia, resultado de la enfermedad hemolítica del recién nacido y en algunos pacientes con insuficiencia renal o hepática avanzada.

La sangre total proporciona capacidad de transporte de oxígeno y expansión del volumen sanguíneo. Está indicada en casos de hemorragia aguda activa con pérdida de más de 25% del volumen sanguíneo; sin embargo, debido a su fraccionamiento habitual, es mejor utilizar como líquidos de reanimación diversas soluciones cristaloides y coloides combinadas con la transfusión de glóbulos rojos en concentrado; una guía para la reposición según el volumen de sangre perdida en un evento agudo se muestra en el cuadro 40-1. La sangre total almacenada por más de 24 h casi no tiene plaquetas funcionales ni granulocitos viables, y los niveles de factores V y VIII están disminuidos. La sangre total no está indicada en pacientes con anemia crónica, los cuales suelen tener un volumen intravascular normal.

Dosis y administración

En un adulto de 70 kg, cada unidad de glóbulos rojos incrementa la hemoglobina (Hb) a 1 g/dl y el hematocrito a 3 a 4%; en pacientes pediátricos se obtiene el mismo aumento al transfundir un volumen 8 ml/kg; como todos los productos sanguíneos, la sangre debe transfundirse mediante un filtro y en un tiempo máximo de 4 h.

● Cuadro 40-1

Clasificación y guía de reposición en el sangrado agudo en un adulto previamente sano de 70 kg, de acuerdo al porcentaje de pérdida del volumen sanguíneo, calculado a 70 ml/kg.

I: < 15% (750 ml), no transfundir, excepto si existe anemia previa, insuficiencia cardíaca o respiratoria
II: 15-30% (800-1500 ml), infundir cristaloides y coloides sintéticos, no requiere de eritrocitos
III: 30-40% (1500-2000 ml), transfundir eritrocitos, cristaloides, y coloides sintéticos
IV: > 40% (> 2000 ml), reemplazo urgente con eritrocitos y coloides

Glóbulos rojos concentrados o concentrado globular

El concentrado de glóbulos rojos se prepara al extraer 200 a 250 ml de plasma de una unidad de sangre total; se almacena entre 1 y 6°C y tiene un hematocrito de 70 a 80% en soluciones de almacenamiento hasta por 35 días; tiene la misma capacidad de transporte de oxígeno que la sangre total.

El concentrado de glóbulos rojos está indicado en el tratamiento de la anemia normovolémica, donde sólo se requiere aumento de la masa de eritrocitos (p. ej., en la anemia crónica por insuficiencia renal o alguna neoplasia o en la anemia aplásica).

Contraindicaciones y precauciones

Los riesgos son los mismos que los señalados para la sangre total, es decir, la transmisión de agentes infecciosos y reacciones adversas resumidas en el cuadro 40-2.

Administración

El concentrado globular debe ser transfundido mediante un filtro estándar, con poros de 130 a 170 μm de diámetro; no se le debe agregar medicamentos, soluciones con glucosa, que causarían hemólisis, o con calcio, que promoverán la coagulación; en caso de gran viscosidad se puede diluir con 50 a 100 ml de solución salina agregada con rigurosa esterilidad.

Glóbulos rojos leucorreducidos

En ciertos pacientes es necesario administrar productos con un número considerablemente reducido de glóbulos blancos, los cuales se asocian a distintas reacciones indeseables de la transfusión. Las indicaciones más claras para leucorreducir los concentrados de eritrocitos son tres: la prevención de la recidiva de una reacción febril no hemolítica, en aquellos casos en los que ya se presentó dicha reacción en dos ocasiones, pues la tasa de recurrencia es sólo del 10%, lo que no justifica el uso de productos leucorreducidos en el restante 90% de los casos; la prevención de la sensibilización a los antígenos del sistema HLA en pacientes con anemia aplásica candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos y minimizar el riesgo de transmisión de virus, como el VIH o el citomegalovirus.

La unidad estándar, no filtrada, de glóbulos rojos contiene 1 a 3×10^9 leucocitos totales. El filtro estándar para la transfusión tiene un diámetro de poro de 170 μm y no es capaz de retener leucocitos, sino sólo macroagregados, que incluyen proteínas y pequeños fragmentos de leucocitos, eritrocitos y plaquetas producidos durante la centrifugación y almacenamiento de la sangre. Para la prevención de la reacción febril, el concentrado globular debe contener $< 5 \times 10^8$ leucocitos totales; en cambio, para prevenir la aloinmunización o disminuir la transmisión de virus como el VIH o el citomegalovirus, el concentrado de glóbulos rojos debe contener $< 5 \times 10^6$ glóbulos blancos y de preferencia $< 1 \times 10^6$.

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea que circulan en la sangre periférica

y participan de manera importante en la hemostasia. Para su administración terapéutica se preparan como concentrados plaquetarios a partir de una unidad de sangre total, con menos de 8 h de haber sido extraída, mediante doble centrifugación: en la primera, a baja velocidad, se obtiene un plasma rico en plaquetas; en la segunda, con mayor fuerza centrífuga, se obtiene el concentrado plaquetario en un botón de plaquetas en 50 ml de plasma, que se dejan reposar por lo menos durante una hora, para después resuspenderlas de manera manual; el plasma restante (200 ml) se utiliza como plasma fresco pobre en plaquetas o se congela a -18°C en menos de 8 h de haber sido extraída la sangre, por lo que se conoce como plasma fresco congelado. Tanto el proceso de obtención como el de almacenamiento de plaquetas debe realizarse a una temperatura entre 20 y 24°C . Las plaquetas deben ser agitadas a baja velocidad durante todo su almacenamiento, para facilitar el intercambio gaseoso de CO_2 , derivado del metabolismo plaquetario, por O_2 del ambiente.

Indicaciones

Los concentrados plaquetarios se usan en el tratamiento de la hemorragia por trombocitopenia no inmune, como en la anemia aplásica o en la secundaria a quimioterapia, así como en una disfunción plaquetaria; también están indicados como profilaxis en pacientes hospitalizados con recuentos menores de $10000/\text{ml}$ sin signos de hemorragia, y recuentos menores de $20000/\mu\text{l}$ cuando hay hemorragia mucocutánea. Las plaquetas, en general, no deben utilizarse en sujetos con púrpura trombocitopénica inmune, excepto como medida extrema en casos en los que pelagra la vida del paciente. No se deben usar como profilaxis en casos de transfusión masiva o cirugía cardíaca; en estos casos, es mejor guiar la reposición a partir de los resultados de laboratorio.

Contraindicaciones

Por lo general, las plaquetas no deben ser transfundidas en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica, púrpura trombocitopénica trombótica o coagulación intravascular diseminada no tratada; pueden no ser eficaces en casos secundarios a septicemia o hiperesplenismo.

Reacciones adversas

La transfusión plaquetaria puede causar fiebre, escalofríos y reacciones alérgicas; de hecho, este componente es el que está relacionado con un mayor número de efectos adversos. La fiebre no debe tratarse con ácido acetilsalicílico (aspirina) porque inhibe la función plaquetaria, sino con acetaminofén (paracetamol). Las transfusiones frecuentes de plaquetas pueden causar aloinmunización a antígenos del sistema HLA de la clase I, que se expresan en la superficie plaquetaria; esto causa el denominado “estado refractario”, en el que las transfusiones no producen beneficio hemostático alguno ni aumento en el recuento plaquetario. Aunque las plaquetas no expresan

los antígenos del sistema Rh, deben administrarse plaquetas Rh negativas a mujeres Rh negativas en edad reproductiva, debido al riesgo de sensibilización a través de los eritrocitos que habitualmente contaminan el concentrado plaquetario.

Aunque no es necesario que las plaquetas sean compatibles en los antígenos del sistema ABO, por lo que no se necesitan pruebas cruzadas para su transfusión, sí es preferible transfundir plaquetas ABO-compatibles; cuando van a ser administradas a neonatos, si es necesario usar plaquetas ABO compatibles. Los riesgos infecciosos son los mismos que para los otros componentes sanguíneos; un riesgo adicional particular para las plaquetas es el de contaminación y proliferación bacteriana, pues durante su almacenamiento se mantienen a temperatura ambiente por varios días. Es necesario recordar que las plaquetas son el componente sanguíneo que causa un mayor número de reacciones adversas, principalmente febriles, en virtud de que durante su almacenamiento se liberan mediadores de esta reacción, como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral.

Dosis y administración

La dosis para un adulto trombocitopénico es de 6 a 10 concentrados plaquetarios según su peso, a razón de un concentrado por cada 10 kg, aunque también se utilizan dosis menores sin complicaciones graves; en niños, la dosis es de una unidad por cada 10 kg de peso corporal. En un adulto de 70 kg, cada concentrado debe aumentar el recuento en $7500/\mu\text{l}$ a la hora, y en $4500/\mu\text{l}$ a las 24 h; sin embargo, esto puede no suceder si existe el estado refractario descrito, o los siguientes factores no inmunológicos: fiebre, hipotensión, sepsis y/o esplenomegalia, los cuales disminuyen por lo menos en un 30% el incremento esperado. Es importante recordar que normalmente el 30% de la masa plaquetaria se encuentra almacenada o secuestrada en el bazo, y lo mismo sucederá con las plaquetas transfundidas.

Plaquetoféresis

Las plaquetas se pueden obtener también por aféresis mediante un procesador celular en un periodo de 2 horas, de preferencia dicho procesador debe ser de flujo continuo con dos accesos venosos: uno de salida y otro de retorno; el resultado es un concentrado equivalente a 8 a 10 concentrados plaquetarios, en un volumen que varía entre 150 y 200 ml. El concentrado de plaquetas obtenido de esta manera es un producto prácticamente libre de eritrocitos y puede considerarse reducido en leucocitos; posee además ventajas importantes, como exponer al receptor a un solo donador y no a seis u ocho, con lo que disminuyen las posibilidades de aloinmunización y transmisión de agentes infecciosos virales. Este procedimiento disminuye de manera notable el número de donadores necesarios, pues suelen ser suficientes dos o tres de ellos en el mediano y largo plazos para dar apoyo plaquetario a un paciente, lo que a la larga se traduce en un importante ahorro de tiempo y costos.

Indicaciones de las plaquetas obtenidas por aféresis

La disponibilidad de grandes cantidades de plaquetas en este componente ha incrementado el nivel de seguridad hemostática en pacientes con enfermedades neoplásicas que reciben quimioterapia, radioterapia, o ambas, en las que la toxicidad medular, en particular la trombocitopenia secundaria a ésta, es el factor que limita la dosis. Se indican plaquetas HLA compatibles obtenidas por plaquetoféresis en individuos que desarrollan estado refractario, que es consecuencia de la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos del sistema HLA de la clase I, expresadas sobre la superficie plaquetaria, como consecuencia de aloinmunización por transfusión; las plaquetas no expresan los antígenos HLA de la clase II. Este producto, plaquetas obtenidas por plaquetoféresis, también se emplea para prevenir el desarrollo de aloinmunización en pacientes que se someterán a un trasplante, como en los casos de anemia aplásica, o en aquellos que serán transfundidos de manera crónica.

Dosis y administración

En un adulto de 70 kg, una unidad de plaquetas obtenida por aféresis aumenta el recuento plaquetario en 30 000 a 60 000 × 10⁹/L; deben realizarse pruebas de compatibilidad si el producto contiene más de 5 ml de eritrocitos. Se administra, como todo producto sanguíneo, mediante un filtro estándar o, de preferencia, un filtro para leucorreducción. Los riesgos infecciosos son los mismos que para los demás componentes sanguíneos.

Plasma fresco congelado

El plasma está compuesto sobre todo de agua (91%), con 7% de proteínas y 2% de carbohidratos y lípidos; el plasma fresco congelado (PFC) se prepara a partir de sangre total, de la que se separa y congela el plasma en menos de 8 h después de la flebotomía, en un volumen de 200 a 250 ml. A una temperatura de -18°C, el PFC se almacena durante un año, con pérdida mínima de actividad de los factores V y VIII y actividad normal del resto de los factores de coagulación. El PFC se indica para reemplazar factores de coagulación; cada mililitro contiene una unidad internacional de cada uno de ellos.

Indicaciones

Está indicado en pacientes con hemorragia activa y deficiencia de múltiples factores de coagulación secundaria a hepatopatía, coagulación intravascular diseminada (CID), transfusión masiva o restitución masiva de volumen con soluciones cristaloides o coloides; en pacientes con deficiencia congénita de un factor para el cual no existe concentrado disponible, como V u XI, y para revertir el efecto cumarínico. También se usa para reemplazar el plasma retirado durante la plasmaféresis en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico.

Contraindicaciones

El PFC no debe usarse como un expansor de volumen, ya que expone de manera innecesaria al paciente a riesgo de hepatitis, VIH y otros virus; tampoco debe usarse como fuente de proteínas para corregir deficiencias nutricionales.

Un riesgo siempre presente con el PFC es la sobrecarga de volumen, sobre todo en niños, ancianos o pacientes con insuficiencia cardiaca. El riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas es el mismo que para sangre total, aunque no transmite virus que se encuentran en los leucocitos, como el CMV. Otras complicaciones son las reacciones alérgicas a las proteínas y el edema pulmonar no cardiogénico, causado por anticuerpos anti-HLA.

Dosis y administración

La dosis depende del cuadro clínico y la enfermedad subyacente. Es esencial vigilar el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTPa) para valorar la decisión de continuar o no con la infusión de PFC. El PFC se debe descongelar a 37°C y se administra por medio de un filtro, lo más pronto posible después de descongelado (en menos de 24 h); una vez descongelado se almacena entre 1 y 6°C; no se requieren pruebas cruzadas para su administración, pero debe haber compatibilidad en el sistema ABO. La dosis es de 20 ml/kg/día, dividida en dos aplicaciones.

Crioprecipitado

Concentrado de ciertas proteínas plasmáticas, preparado al descongelar una unidad de PFC entre 1 y 6°C en 24 horas, que conduce a la formación de un precipitado blanco; el plasma sobrenadante se extrae y se dejan sólo 15 ml para resuspender el crioprecipitado. Si no se va a transfundir de inmediato, debe congelarse a -18°C y puede almacenarse hasta por un año a partir de la fecha original de la donación. Cada bolsa de crioprecipitado contiene 80 a 120 unidades de la fracción coagulante del factor VIII (VIII:C), más de 150 mg de fibrinógeno, 20 a 30% de factor XIII y 40 a 70% del factor von Willebrand.

Indicaciones

Está indicado en hemofilia A, deficiencia congénita o adquirida de fibrinógeno (fibrinógeno < 80 a 100 mg/dl), deficiencia de factor XIII, CID de cualquier origen, enfermedad de von Willebrand, excepto la de tipo III, hemorragia relacionada con uremia y en la preparación de la goma de fibrina para hemostasia quirúrgica.

Precauciones

Se debe tratar de transfundir crioprecipitado compatible en el sistema ABO, ya que grandes cantidades incompatibles pueden causar hemólisis y prueba de la antiglobulina

humana o de Coombs positiva; implica el mismo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas que el PFC; cuando se utiliza a dosis altas debe vigilarse la concentración de fibrinógeno, ya que puede haber hiperfibrinogenemia con riesgo de tromboembolia.

Dosis y administración

Cuando se planea como profilaxis un procedimiento cruento en un paciente con una concentración de fibrinógeno < 100 mg/dl, hay que administrar crioprecipitado a una dosis de una bolsa por cada 5 kg de peso; cuando lo que se necesita es reponer el factor von Willebrand, la dosis debe ser una bolsa por cada 10 kg de peso; por último, para reponer la actividad procoagulante del factor VIII, debe tomarse en cuenta que cada bolsa incrementa 2% dicha actividad. El crioprecipitado se descongela a 37°C justo antes de transfundirlo y se administra mediante un filtro estándar, sin pruebas de compatibilidad. Después de descongelado, debe transfundirse en menos de 6 h.

Concentrado de factor VIII

Se prepara por fraccionamiento de una reserva de plasma humano congelado justo después de la flebotomía proveniente de hasta 20 000 donadores; hay varios preparados que difieren en cuanto a la pureza de la proteína y el método de inactivación viral. La pureza se expresa como “actividad específica” y se refiere a las unidades de factor de coagulación por miligramo de proteína; el concentrado de factor VIII ofrece una dosis conocida en un pequeño volumen.

Concentrado de pureza intermedia

De la proteína total, 1 a 10% corresponde a factor VIII y contiene fibrinógeno y otras proteínas.

Concentrado de alta pureza

Más de 90% de la proteína, antes que se le agregue albúmina como estabilizador, corresponde a factor VIII.

Inactivación viral

Consiste en calor seco y húmedo, tratamiento con detergentes y solventes como el tritón X y pasteurización, entre otros; ningún tratamiento elimina todo el riesgo de transmisión de virus. La vida media es de 8 a 12 h, y disminuye por consumo si hay hemorragia activa o la presencia de inhibidores contra el factor VIII.

Indicaciones

Hemofilia A moderada a grave; inhibidores de bajo título contra factor VIII; puede usarse como tratamiento de hemorragia activa o como profilaxis en procedimientos quirúrgicos.

Contraindicaciones y riesgos

Las dosis altas de concentrados de pureza intermedia pueden aumentar de manera considerable el fibrinógeno; también puede aparecer un Coombs directo positivo o hemólisis debida a la presencia de isoaglutininas anti-A y anti-B. Las reacciones adversas incluyen fiebre, escalofríos, náuseas, debilidad y urticaria.

Dosis y administración

Una unidad internacional (UI) es la actividad coagulante de factor VIII presente en 1 ml de plasma humano normal de menos de 1 h de extraído; el número de unidades por administrar se calcula según el porcentaje de actividad deseado, para lo cual existen varias fórmulas. El concentrado se administra, previa filtración, como una dosis intravenosa rápida cada 8 a 12 h, o en administración continua durante 12 h.

Albúmina

Se obtiene del plasma separado de la sangre total o del plasma recolectado por plasmaféresis. Se compone en 96% de albúmina y en 4% de globulinas y otras proteínas; se obtiene por el método de Cohn de fraccionamiento en frío con etanol, y luego se calienta a 60°C durante 10 h, por lo que no puede transmitir enfermedades virales. La albúmina está disponible en presentaciones comerciales al 5 o 25%; al 5%, su ósmosis es equivalente a la del plasma, con una vida media de 16 h una vez infundida; al 25%, se diluye en 500 ml de solución salina fisiológica. Se almacena hasta por cinco años a una temperatura de 2 a 10°C.

Indicaciones

Está indicada en pacientes en los que coexisten hipovolemia e hipoproteinemia. Suele usarse como producto de restitución de plasma en pacientes sometidos a plasmaféresis. Debe usarse con cuidado en pacientes con riesgo de sobrecarga circulatoria, quienes pueden presentar fiebre, bochornos, urticaria, escalofríos y cefalea. La albúmina no necesita administrarse mediante un filtro ni requiere pruebas cruzadas; se administra a una velocidad de 1 a 2 ml/min.

● **Efectos adversos de la transfusión de componentes sanguíneos**

Las complicaciones relacionadas con la transfusión de componentes sanguíneos se presentan hasta en el 20% de los pacientes, según la población estudiada (cuadro 40-2). Los efectos adversos se dividen en complicaciones inmunológicas y no inmunológicas, según sus manifestaciones, y en agudas y crónicas, según el tiempo durante el que se observan. Es probable que sea difícil definir el tipo y gravedad de una reacción aguda que se presenta por primera vez, ya que en un inicio los síntomas y signos pueden no ser específicos o diagnósticos.

Sin embargo, con excepción de la reacción urticarial alérgica y las reacciones febriles no hemolíticas, todas las demás son potencialmente letales y requieren tratamiento urgente. Por ello, es esencial vigilar de cerca al individuo transfundido, para detectar signos tempranos de una reacción transfusional aguda. En un sujeto inconsciente o anestesiado, la hipotensión o una hemorragia incontrolada pueden ser el único signo de una transfusión incompatible; por su parte, en un paciente consciente que sufre una reacción hemolítica grave, los signos y síntomas pueden aparecer minutos después de la infusión de tan sólo 5 a 10 ml de sangre.

También es importante considerar que 50% de las transfusiones se administra a pacientes anestesiados. Si se sospecha la presencia de una reacción adversa aguda, debe detenerse la transfusión y realizar los estudios de laboratorio correspondientes, para iniciar la terapia lo más pronto posible. Las reacciones febriles y alérgicas se presentan con una

frecuencia de 1 a 2%; en caso de fiebre, lo más adecuado es suspender la transfusión y administrar un antipirético, de preferencia acetaminofén; en caso de alergia, basta un antihistamínico. Se debe esperar a que ceda la fiebre o la manifestación alérgica (casi siempre urticaria) y sólo entonces reiniciar la transfusión de la misma unidad, una vez que se descartó la presencia de una incompatibilidad mayor de los grupos sanguíneos. En este tipo de reacciones no se cambia de unidad, para no exponer al receptor a un mayor riesgo de transmisión de agentes virales.

La reacción hemolítica transfusional aguda es la complicación más temida, casi siempre como resultado de un error humano al administrar la sangre al paciente equivocado. Entre las complicaciones no inmunológicas, la más grave es la transmisión de agentes infecciosos, como los virus de la hepatitis B y C, VIH y CMV); un riesgo adicional en este grupo de complicaciones es la sobrecarga de volumen sanguíneo y la reacción hemolítica retardada; ésta representa una reacción anamnésica por aloinmunización previa, que se manifiesta entre una y dos semanas después de la transfusión como una falta del incremento esperado en la hemoglobina, ictericia, fiebre de bajo grado y prueba de Coombs directa positiva. El antígeno involucrado suele pertenecer al sistema Rh.

● Cuadro 40-2

Complicaciones de la transfusión

Categoría 1: reacciones leves

Hipersensibilidad leve: reacciones alérgicas urticariales

Categoría 2: reacciones moderadamente graves

Hipersensibilidad moderada-grave: reacciones urticariales graves

Reacciones febriles no hemolíticas: anticuerpos a leucocitos y plaquetas; anticuerpos a proteínas, incluida la IgA

Posible contaminación bacteriana

Reacciones a pirógenos

Categoría 3: reacciones que ponen en riesgo la vida

Hemólisis intravascular aguda

Contaminación bacteriana y choque séptico

Sobrecarga de volumen

Reacciones anafilácticas

Lesión pulmonar relacionada con la transfusión

Complicaciones tardías de la transfusión

Se dividen en dos categorías:

Infecciones transmitidas por transfusión

VIH-1 y VIH-2

HTLV-1 y 11

Hepatitis viral B y C

Sífilis

Enfermedad de Chagas

Paludismo

Citomegalovirus

Otras infecciones raras: p. ej., parvovirus humano B-19 y hepatitis A

Otras complicaciones tardías de la transfusión. Pueden ocurrir días, meses o años después de la transfusión;

incluyen:

Reacción hemolítica retardada

Púrpura postransfusional

Enfermedad de injerto contra hospedador

Sobrecarga de hierro (en pacientes que reciben transfusiones repetidas)

● Efectos inmunorreguladores de la transfusión sanguínea

Estos efectos son mediados sobre todo por los leucocitos infundidos junto con los componentes sanguíneos, y pueden limitarse con la práctica de la leucorreducción, en particular con el uso de filtros especiales, capaces de retener sólo los diversos tipos de glóbulos blancos. Lo anterior se explica por la complejidad biológica de la transfusión: sólo los glóbulos rojos expresan sobre su superficie 10 000 proteínas y 10 000 carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos. Sin embargo, son los leucocitos a los que debe atribuirse el mayor número y margen de reacciones a la transfusión, pues una vez transfundidos permanecen activos fisiológica, química e inmunológicamente.

Hay dos grandes tipos de efectos inmunorreguladores de la transfusión: los relacionados con las infecciones bacterianas posoperatorias y los que valoran el efecto de la transfusión en la recurrencia de tumores, sobre todo de colon y recto. El aumento en ambos efectos es atribuido a diversos mecanismos de inmunosupresión. Un efecto adicional muy importante es el que se refiere a la inducción de tolerancia inmune a los aloinjertos (sobre todo renales).

Para disminuir los efectos inmunorreguladores de la transfusión, algunos países han instituido un programa de leucorreducción universal en el que todos los productos sanguíneos, sin excepción, son transfundidos por medio de un filtro leucorreductor; con esto se reduce entre 90 y 99% el número de leucocitos infundidos, ya que a ese nivel no ejercen efectos de regulación de la respuesta inmune. La desventaja de esta medida es el costo agregado a cada transfusión, de aproximadamente 30 dólares, por lo que resulta más acertado el reservar el empleo de productos leucorreducidos para los

pacientes que lo ameriten, como los candidatos a recibir un trasplante o que ya han sido trasplantados, aquellos con inmunodeficiencias congénitas, los inmunosuprimidos de manera iatrógena por quimioterapia o radioterapia, los que han presentado reacciones febriles en dos ocasiones, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

- Beutler E.** Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;2159-2173.
- Gottschall J.** Blood transfusion therapy. *A physician's handbook*. 8a. ed. Bethesda, MD, USA: AABB Press, 2005;1-30.
- Klein HG, Anstee DJ.** *Mollison's blood transfusion in clinical medicine*. 11a ed. United Kingdom: Balckwell Publishing, 2005;352-665.
- World Health Organization. *The clinical use of blood handbook*. Geneva: WHO, 2001;21-71.

Guías para la transfusión sanguínea

41

Dr. José Carlos Jaime Pérez • Dr. Eduardo Vázquez Garza

● Generalidades de la transfusión sanguínea

A pesar de que cada año se colectan más de 75 millones de unidades de sangre en el mundo, las indicaciones para transfundir eritrocitos siguen siendo controversiales porque no hay estudios de oxigenación tisular que guíen la decisión de transfundir.

La sangre total, por ejemplo, anteriormente era indicada para pacientes con pérdidas agudas severas para reponer eritrocitos, plasma y plaquetas; la práctica moderna de la medicina de transfusión, que inició después de la Segunda Guerra Mundial y tuvo sus mayores avances en la década de los años 60 del siglo pasado, estableció claramente que la inmensa mayoría de la sangre debe ser fraccionada en sus componentes, a fin de beneficiar a la mayor cantidad de pacientes posible. Así, el plasma excedente del que se congela debe ser procesado para la obtención de derivados industriales del mismo, como la IgG, la albúmina, factor VIII, etcétera.

Debido a que las indicaciones para transfundir dependen de las condiciones clínicas de cada paciente, por ejemplo la edad, enfermedades previas, grupo sanguíneo, disponibilidad del componente necesario, etcétera, resulta difícil establecer criterios o indicaciones universales o absolutas aplicables a cada circunstancia. En consecuencia, se han establecido diferentes guías de estas indicaciones que resultan de gran ayuda para individualizar la toma de decisiones con respecto a cada producto sanguíneo; a continuación se presentan las guías más aceptadas.

Paquete globular o concentrado eritrocitario

Indicaciones de transfusión

1. En casos necesarios para incrementar la capacidad transportadora de oxígeno.
 - a. Pacientes sanos con Hb < 7 g/dl o Hto < 21%.
 - b. Pacientes asintomáticos con factores de riesgo cardiopulmonares o cerebrovasculares con Hb = 7-9 g/dl.

- c. Pacientes con riesgo de isquemia asintomática, o patología vascular o pulmonar, mantener los niveles de hemoglobina ≥ 10 g/dl.
2. Disminución del porcentaje (< 30-50%) de hemoglobina S en pacientes con drepanocitosis.
 3. En pacientes en el perioperatorio es óptimo mantener una Hb ≥ 10 g/dl, aunque esto no aplica a todos los pacientes y depende de las condiciones clínicas.

Contraindicaciones de la transfusión de eritrocitos en paquete

1. Como sustituto inicial para la restitución de volumen intravascular.
2. No está indicada en pacientes con niveles de Hb ≥ 10 g/dl.
3. Los individuos previamente sanos pueden tolerar hemoglobinas de 7-8 g/dl debido a que el gasto cardíaco no aumenta significativamente hasta que los niveles de hemoglobina son < 7 g/dl.

Concentrados de plaquetas y plaquetas obtenidas por plaquetoféresis

Indicaciones de transfusión

1. Sangrado activo por trombocitopenia o disfunción plaquetaria.
 - a. Profilaxis en ausencia de sangrado: < 10 000/ μ l (intervalo: < 5000-20 000/ μ l).
2. Uso profiláctico: en trombocitopenia severa (< 10 000/ μ l).
 - a. En situaciones de sangrado agudo si la cuenta es < 50 000/ μ l.
 - b. En pacientes con sangrado o riesgo de sangrar en espacios cerrados, como el sistema nervioso central (SNC), la médula espinal, ojo, pulmón, cuando la cuenta es < 100 000/ μ l.

Contraindicaciones de la transfusión

1. Púrpura trombocitopénica trombótica.
2. Trombocitopenia inducida por heparina.
3. Las hemorragias espontáneas no suelen ocurrir con cuentas plaquetarias mayores a $10 \times 10^9/L$.
4. Existe evidencia de estudios aleatorizados de no indicar transfusiones profilácticas con valores menores de $10 \times 10^9/L$ o $20 \times 10^9/L$ en casos de hemorragia en pacientes con los siguientes diagnósticos:
 - a. Leucemia linfoblástica aguda.
 - b. Leucemia promielocítica aguda.
 - c. Trasplante de derivados hematopoyéticos.
 - d. Púrpura trombocitopénica inmune crónica estable.
 - e. Patologías funcionales plaquetarias.
 - f. Coagulación intravascular diseminada.
 - g. Bypass cardiovascular.
5. No existe evidencia o guía de decisiones terapéuticas en la profilaxis quirúrgica, aunque la *American Society of Clinical Oncology* hace las siguientes recomendaciones.

Recomendaciones en profilaxis quirúrgica y casos especiales

1. Los aspirados y biopsias de médula ósea pueden realizarse en pacientes con trombocitopenia severa si se aplica suficiente presión en el área.
2. Para punciones lumbares, anestesia epidural, inserción de líneas periféricas, biopsias hepáticas o transbronquiales, laparotomía o procedimientos similares la cuenta debe aumentarse al menos a $50 \times 10^9/L$.
3. En cirugías de áreas críticas como cerebro u ojos, se debe elevar la cuenta al menos a $100 \times 10^9/L$.
4. No debe asumirse que la cuenta plaquetaria aumentaría sólo por administrar los concentrados plaquetarios y se recomienda monitorear las cuentas.
5. En pacientes con trombocitopenia autoinmune las transfusiones se reservan en caso de sangrado gastrointestinal o genitourinario, se requerirán cantidades mayores de concentrados debido a la disminución de la vida plaquetaria.

Plasma fresco congelado y crioprecipitado

Indicaciones

1. Deficiencia de un factor individual de la coagulación:
 - a. Factor V.
 - b. Factor XI.
2. Deficiencia de múltiples factores de coagulación:
 - a. Intoxicación por warfarina o cumarínicos.
 - b. Uso profiláctico: TP o TTPa > 1.5 veces el tiempo del testigo normal.
3. Hipofibrinogenemia.
 - a. Pacientes con sangrado y nivel de fibrinógeno $< 80-100$ mg/dl.

b. Considerar crioprecipitados si el fibrinógeno < 125 mg/dl con hemorragia masiva sin lograr hemostasia.

4. Coagulación intravascular diseminada.
5. Púrpura trombocitopénica trombótica.
6. Enfermedad hepática.
7. Aporte de factor VIII o von Willebrand en situaciones excepcionales.

Contraindicaciones

1. Hipovolemia.
2. Plasmaféresis terapéutica (excepto en PTT).
3. INR prolongado en ausencia de sangrado. INR: *international normalized rate*, índice que estandariza la proporción en que un tiempo de coagulación se prolonga con relación al control, por ejemplo: 2:1, 3.5:1, etcétera, y que se emplea para ajustar la dosis de anticoagulantes como la warfarina y derivados.

Transfusión masiva

Sustitución del volumen sanguíneo total del paciente o más en un periodo menor de 24 h. También se puede definir por la pérdida de 50% del volumen sanguíneo en 3 h, o por una velocidad de pérdida sanguínea de 150 ml/min.

Indicaciones de transfusión de concentrados eritrocitarios en transfusión masiva

1. Mantener un nivel de hematócrito $> 20\%$ en pacientes sin enfermedad cardíaca, o 25% en pacientes con angina o coronariopatía.
2. Cuando el TP/TTPa exceda en 1.5 veces el control se recomienda transfundir dos unidades de plasma fresco congelado.
3. Al disminuir la cuenta plaquetaria a menos de $50\,000/\mu l$ se recomienda administrar seis unidades de concentrados plaquetarios.
4. En casos de sangrado continuo, que no responde a concentrados eritrocitarios y plaquetarios se recomienda utilizar plasma fresco congelado y crioprecipitado, con el fin de lograr un nivel de fibrinógeno en plasma mayor a 1.0 g/L.

● Guías para la transfusión de sangre y sus derivados en pacientes pediátricos

Concentrados eritrocitarios

Transfusión intrauterina

Indicaciones de transfusión:

1. Corrección de anemia fetal causada por aloinmunización.
 - a. Antígenos RhD, RhC y Kell (K).
2. En conjunto con plaquetas para evitar el desarrollo de *hydrops fetalis*.

Transfusión en recién nacidos

Valores transfusionales sugeridos para pacientes pediátricos menor de cuatro meses de edad.

Anemia dentro de las primeras 24 h	Hb 12 g/dl, Hto < 36%
Pérdida acumulada de sangre por una semana	> 10% volumen total
Neonatos en cuidados intensivos	Hb 12 g/dl
Hemorragia aguda	10%
Dependencia crónica de oxígeno	Hb 11 g/dl
Anemia tardía, paciente estable	Hb 7 g/dl

Indicaciones de transfusión:

1. Exanguinotransfusión.
2. Hiperbilirrubinemia severa.
3. Eritroblastosis fetal.
4. Incompatibilidad del sistema ABO.

Hemoglobinopatías

Indicaciones de transfusión:

1. Anemia de células falciformes/drepanocitosis.
 - a. "Top up", o de reposición, para mantener una hemoglobina ≥ 10 g/dl:
 - i. Secuestro hepático o esplénico.
 - ii. Crisis aplásica.
 - b. Para disminuir la hiperviscosidad en los siguientes casos, usada como exanguinotransfusión.
 - i. Síndrome de dolor torácico agudo.
 - ii. Infarto.
 - iii. Priapismo.
 - iv. Falla hepática.
 - v. Síndrome mesentérico.
 - c. Hipertransfusión.
 - i. *Stroke* (prevenir recurrencia)
 - ii. Insuficiencia renal.
 - iii. Enfermedad pulmonar crónica por *sickling*.
 - iv. Úlceras en extremidades inferiores.
 - v. Osteonecrosis.
2. Talasemia mayor.
 - d. Mantener los valores de hemoglobina en un promedio de 12 g/dl.
 - e. Mantener los valores pretransfusión habituales de 9-10 g/dl.

Soporte transfusional en trasplante de células hematoprogenitoras, anemia aplásica y enfermedades malignas hematológicas

Indicaciones de transfusión:

- a. En pacientes sintomáticos con aplasia medular se recomienda transfundir en caso de tener valores de Hb < 7.0 g/dl.
- b. Administración de concentrado eritrocitario irradiado para evitar EICH.
- c. Médula ósea inmunocomprometida.
- d. Pacientes con trasplante de médula ósea programado.
- e. Enfermedad de Hodgkin.
- f. Leucemia linfoblástica aguda.
- g. Síndrome de DiGeorge.
- h. Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- i. Enfermedad de Lenier.
- j. Deficiencia de 5' nucleotidasa.
- k. Pacientes con tumores sólidos en tratamiento con citotóxicos.

Soporte transfusional en anemia aplásica y enfermedades malignas hematológicas

Indicaciones de transfusión:

1. Cuenta plaquetaria < $10 \times 10^9/L$.
2. Cuenta plaquetaria de < $20 \times 10^9/L$ en presencia de uno de los siguientes.
 - a. Mucositis severa.
 - b. Coagulación intravascular diseminada.
 - c. Terapia con anticoagulantes.
 - d. Tendencia a disminuir las plaquetas a valores < $10 \times 10^9/L$ antes de la siguiente evaluación.
 - e. Riesgo de sangrado por infiltración tumoral.
3. Cuenta plaquetaria de $20-40 \times 10^9/L$ en presencia de uno de los siguientes.
 - a. Coagulación intravascular diseminada con terapia de inducción por leucemia.
 - b. Hiperleucocitosis severa.
 - c. Antes de una punción lumbar o colocación de catéter venoso central.

Insuficiencia hepática

Indicaciones de transfusión de plasma fresco congelado:

1. Valores de fibrinógeno menores de 0.8-1.0 g/L.
2. Tiempos de coagulación prolongados.

Plaquetas

Transfusión intrauterina

Indicaciones de transfusión:

1. Corrección de trombocitopenia fetal causada por aloinmunización.
2. Tratamiento de *hydrops fetalis* previo al parto y permitir mayor maduración del producto hasta una edad viable (36-37 semanas).

Transfusión en recién nacidos

Valores de plaquetas sugeridos para pacientes pediátricos menores de cuatro meses de edad.

Neonato pretérmino, con sangrado $50 \times 10^9/L$.

Neonato pretérmino o a término enfermo, sin sangrado $30 \times 10^9/L$.

Neonato pretérmino o a término estable, sin sangrado $20 \times 10^9/L$.

Indicaciones de transfusión:

1. Trombocitopenia.
 - a. Mantener niveles mayores de $20 \times 10^9/L$.
2. Trombocitopenia neonatal aloinmune.
 - a. Mantener niveles mayores de $30 \times 10^9/L$.
3. Soporte transfusional en cirugía cardíaca.
 - a. Administrar en caso de sangrado trombocitopénico o en casos de disfunción plaquetaria.
4. Oxigenación por membrana extracorpórea.
 - a. Mantener niveles $> 100 \times 10^9/L$ en casos de deficiencia de factores de la coagulación asociados.
5. Coagulopatías adquiridas.
 - a. Coagulación intravascular diseminada.
 - i. Indicada en caso de trombocitopenia severa.
 - b. Enfermedad por insuficiencia hepática.
 - ii. Se recomiendan niveles mayores de $> 50 \times 10^9/L$ para realizar biopsia hepática y valores $\geq 70 \times 10^9/L$ en caso de coexistir con una coagulopatía.

Plasma fresco congelado y crioprecipitado

Indicaciones.

1. Deficiencia de factores de la coagulación.
 - a. Deficiencia individual de factores.

- i. Factor V.
- ii. Factor XI.

b. Deficiencia de múltiples factores de coagulación.

- i. Intoxicación por warfarina o coumarínicos.
- ii. Uso profiláctico: TP o TTPa > 1.5 veces el tiempo medio normal.

c. Uso de crioprecipitado o factores específicos en casos de:

- i. Hemofilia A.
- ii. Hemofilia B.
- iii. Deficiencia de factor VII.
- iv. Deficiencia de factor XIII.

2. Enfermedad hemorrágica del recién nacido.

a. Uso de PFC a dosis de 10-20 ml/kg y vitamina K intravenosa.

3. Neonatos con coagulopatías y sangrado o con riesgo de sangrado por procedimiento invasivo.

a. Uso de PFC a dosis de 15 ml/kg.

4. Aporte de factor VIII o von Willebrand en situaciones excepcionales.

Contraindicaciones.

1. En la hipovolemia como medio de restaurar el volumen intravascular.
2. Prevención de hemorragia interventricular en infantes pretérmino.
3. Policitemia vera.
4. En presencia de activación de antígeno T eritrocitario.
5. Como reemplazo de plasma retirado por plasmaféresis, excepto en PTT.
6. INR prolongado en ausencia de sangrado.

BIBLIOGRAFÍA

- Gottschall J**, editor. Blood transfusion therapy. AABB Press, Bethesda, 2005.
- Brecher EM**. Technical Manual. 16a. ed. American Association of Blood Banks Press, Bethesda, MD, 2005.
- Klein HG, Anstee DJ**. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11a. ed. United Kingdom: Balckwell Publishing, 2005;352-665.
- Klein HG, Spahn DR, Carson JL**. Red blood cell transfusion in clinical practice. Br J Haematol, 2007;370-426.
- Stronceck DF, Rebull P**. Platelet transfusions. Br J Haematol, 2007;427-438.
- Key NS, Negrier C**. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. Br J Haematol, 2007;370:439-448.

Aspectos prácticos de la transfusión de la sangre y sus fracciones

42

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Cuadro 42-1

Recomendaciones generales para transfundir productos sanguíneos

Se debe transfundir todo producto sanguíneo a través de un filtro

Usar un filtro estándar, de 130 a 170 micras, o especial de 30 micras

No mezclar con ninguna otra cosa que no sea solución salina fisiológica

Transfundir en < 4 h

Para prevenir la reacción febril deben de contener < 5×10^8 leucocitos

Menor transmisión de enfermedades virales con < 5×10^6 leucocitos

El paquete de eritrocitos desleucocitados debe tener < 1×10^6 por unidad

● Cuadro 42-2

Clasificación del sangrado agudo en un paciente de 70 kg de peso

I: < 15% (750 ml), no transfundir, excepto si existe anemia previa, insuficiencia cardíaca o enfermedad respiratoria

II: 15-30% (800-1500 ml), cristaloides, coloides sintéticos

III: 30-40% (1500-2000 ml), cristaloides, coloides y eritrocitos

IV: > 40% (> 2000 ml), reemplazo urgente incluyendo eritrocitos

● Cuadro 42-3

Fisiología de la anemia aguda y sus mecanismos compensatorios

Estimulación del sistema nervioso adrenérgico

Liberación de hormonas vasoactivas

Reabsorción del intersticio al espacio IV

Paso de líquido del espacio intracelular al extracelular

Hiperventilación

Activación del sistema renina-angiotensina

Secreción de vasopresina

Aumento en la resistencia vascular periférica

Redistribución del flujo sanguíneo

Normalización del gasto cardíaco

Aumento del retorno venoso al lado derecho del corazón

Aumento en el volumen de eyección ventricular derecha

Aumento en la frecuencia cardíaca

Distensión del lecho vascular pulmonar

Aumento en el volumen de retorno al lado izquierdo del corazón

Aumento en el volumen de eyección + aumento en la frecuencia cardíaca = aumento en el gasto cardíaco

● Cuadro 42-4

Parámetros de calidad de las unidades de sangre recolectadas

Se deben obtener 450 ml
No remover > 13% del volumen sanguíneo del donador, calculado a 70 ml/kg
Los eritrocitos deben tener una sobrevivida $\geq 75\%$ a las 24 h
Hemoglobina libre < 1% de la masa de eritrocitos en la unidad
GR desleucocitados o leucodepletados: < 1×10^6 por unidad
1 unidad debe contener al menos 45 g Hb de los eritrocitos
Regenerar 2,3-DPG en el receptor puede requerir dos a tres días
Un paquete de eritrocitos puede tener de 35 a 64 g Hb

● Cuadro 42-5

Consideraciones para tomar la decisión de transfundir glóbulos rojos

Existe un nivel mínimo de Hb para cada individuo, debajo del cual ocurrirá falla orgánica por falta de O_2
Este nivel no puede ser determinado clínicamente
Factores que determinan este nivel:
Hb: Concentración de Hb
DO_2 : Liberación de O_2
$FI O_2$: Fracción inspirada de O_2
VO_2 : Consumo de O_2
ERO_2 : Tasa de extracción de O_2
En pacientes graves la transfusión de eritrocitos puede elevar la liberación de O_2 , pero no siempre el consumo o la tasa de extracción de O_2 .

● Cuadro 42-6

Consideraciones en el uso clínico de los eritrocitos

Se pueden transfundir sin problemas 1000 ml de sangre en un lapso de 2 a 3 h en un paciente sin compromiso cardiovascular
Calentadores de sangre en caso de una transfusión masiva: > 3 L a una velocidad de 100 ml por minuto, o reemplazo de un volumen en < 24 h
No se deben administrar soluciones glucosadas por la misma vía intravenosa, ya que puede asociarse a hemólisis
No deben utilizarse por la misma vía soluciones con calcio, como el Hartman, ya que puede ocasionar la formación de coágulos

● Cuadro 42-7

Transfusión de acuerdo a la concentración de hemoglobina

Aproximadamente 50% de las transfusiones son perioperatorias
No transfundir si la Hb es o se estima que será > 10.0 g/dl
Transfundir 2 unidades si la Hb es ≤ 7.0 g/dl
Entre 7.0 y 10.0 g/dl no transfundir en sangrado agudo
Considerar la decisión en > 65 años, o pacientes con enfermedad cardiovascular o respiratoria asociada
En anemias crónicas mantener la Hb ≥ 10.0 g d/L es ideal para la calidad de vida

● Cuadro 42-8

Usos clínicos de las plaquetas

Prevención y tratamiento de sangrado en la trombocitopenia no inmune
Sangrado con cuenta plaquetaria normal y disfunción plaquetaria
Identificar causa de la trombocitopenia: producción, destrucción, secuestro
1 concentrado eleva 7500 plaquetas por microlitro/70 kg a la hora
1 concentrado eleva 4500 plaquetas por microlitro/70 kg a las 24 h
Se almacenan hasta por 5 días en agitación continua a 22°C
Debido a lo anterior es el producto que más se contamina con bacterias

● Cuadro 42-9

Indicaciones para la transfusión de plaquetas

Plaquetas < 10 mil/microlitro: transfundir
Plaquetas < 20 mil/microlitro: observar y vigilar sangrado mucocutáneo
El riesgo de hemorragia aumenta en las siguientes situaciones clínicas
Fiebre
Sepsis
Hipotensión
Esplenomegalia
Medicamentos

● **Cuadro 42-10**

Cuenta plaquetaria adecuada según el procedimiento o situación clínica

> 50 000/microlitro: punción lumbar, anestesia epidural, endoscopia con biopsia, catéter vascular, biopsia transbronquial o hepática, laparotomía

> 100 000/microlitro: cirugía en sitios críticos: cerebro, ojos, laparotomía exploradora, toracotomía, etcétera

Transfusión masiva: la cuenta será de 50 000/microlitro con dos volúmenes sanguíneos transfundidos debido a la dilución y transfusión de plaquetas refrigeradas, no funcionales

La cuenta de plaquetas no debe ser < 50 000/microlitro en sangrado agudo

≥ 100 000/microlitro en pacientes politraumatizados y en trauma al SNC

● **Cuadro 42-11**

Observaciones aplicables a la transfusión de plaquetas

Idealmente las plaquetas deben ser compatibles en el sistema ABO

Incompatibilidad ABO es aceptable, aunque disminuye 30% la efectividad

En neonatos AB el título de anti-A y anti-B en las plaquetas O debe ser determinado

Dosis de concentrados: 1 x cada 10 kg de peso o un producto de leucoféresis en el adulto

Incremento por cada concentrado transfundido: > 7500/microlitro a la hora y > 4 500/microlitro a las 24 h

Si la cuenta no se incrementa como se espera, puede existir un estado refractario

● **Cuadro 42-12**

Causas del estado refractario a plaquetas

Anticuerpos anti-HLA

Incompatibilidad ABO

Auto-anticuerpos vs antígenos plaquetarios

Anticuerpos dependientes de drogas

● **Cuadro 42-13**

Usos clínicos del plasma

Plasma fresco congelado (PFC):

Corrección de deficiencias conocidas de factores de la coagulación (II, V, VII, X, XI)

Reversión del efecto cumarínico y sangrado asociado

Tratamiento de hemorragia microvascular con tiempos prolongados

● **Cuadro 42-14**

Usos del crioprecipitado

Crioprecipitado:

Se obtiene descongelando PFC a 4°C por 24 h

Se almacena a -18°C por un año

Descongelado: administrar en < 8 h

Contiene factor I, VIII, factor vW y XIII

Dosis: 1 por cada 7-10 kg de peso

En hemofilia A depende del déficit de actividad del factor VIII

Hipofibrinogenemia

Disfibrinogenemia

Hemofilia A

Enfermedad de von Willebrand

Goma de fibrina

Sangrado microvascular con fibrinógeno < 100 mg/dl

● **Cuadro 42-15**

Complicaciones de la transfusión sanguínea. Las cifras para enfermedades virales corresponden al uso del método de búsqueda de ácidos nucleares, NAT (*Nuclear Acid Testing*, en inglés)

HIV 1/1 700 000

HCV: 1/1 600 000

HBV: 1/150 000

HAV: 1/1 000 000

Reacción hemolítica fatal: 1/250 000 a 1 000 000

Reacción hemolítica retardada: 1/260 000

Contaminación bacteriana

Cada año 13 000 000 de unidades no se estudian para HIV, HBV o HCV en países pobres

Otras complicaciones

Reacción febril 1:100

Urticaria 1:100

Escalofríos 1:100

● **Cuadro 42-16**

Sistema ABO

Fue el primero en descubrirse, en 1901, por Karl Landsteiner	
Fenotipos A, B, AB y O	
Azúcares unidos a sustancia H, codificada en el cromosoma 19, consistente en L-fucosa	
A = n-acetil galactosamina	
B = D-galactosa	
Fenotipo Oh (<i>Bombay</i>) = ausencia de sustancia H	
Cuando un individuo no tiene antígenos A y/o el B, su plasma contendrá anticuerpos naturales, IgM, contra el antígeno faltante:	
Fenotipo	Anticuerpo
A:	anti-B
B:	anti-A
AB:	ninguno
O:	anti-A, anti-B

● **Cuadro 42-17**

El sistema Rh

Descubierto en 1940 por Karl Landsteiner y Alexander Weiner
Es el segundo más importante por las reacciones de sensibilidad y hemólisis durante transfusiones y embarazos
Solamente el 70% de los individuos D negativos puede producir anti-D
Se codifica en dos genes cercanos. Uno codifica el antígeno D (RHD) y el otro los antígenos C y E (RHCE)
Los individuos Rh (D) negativos no tienen el gen que codifica para este antígeno
Los individuos Rh (+) expresan tanto RHD como RHCE y los Rh(-) sólo el RHCE
Las proteínas del Rh intervienen en la estabilidad del citoesqueleto
El fenotipo Rh null se asocia a estomatocitosis, anemia hemolítica y falta de proteínas que soportan el antígeno Rh
Lo anterior constituye el síndrome Rh null, que se acompaña de hemólisis crónica

● **Cuadro 42-18**

Errores humanos (clericales) durante la transfusión sanguínea

Muestra de sangre retirada de la persona equivocada
Envío de una unidad equivocada
Identificación incorrecta del donador o del receptor
Grupo sanguíneo determinado de manera incorrecta
Administración de unidad de sangre equivocada
Transfusión a un receptor distinto: 1/14 000 (USA) a 1/18 000 (UK)

BIBLIOGRAFÍA

- Gottschall J, editor.** Blood transfusion therapy. AABB Press, Bethesda, 2005.
- Brecher EM.** Technical Manual. 16a. ed. American Association of Blood Banks Press, Bethesda, MD, 2005.
- Klein HG, Anstee DJ.** Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11a. ed. United Kingdom: Balckwell Publishing, 2005;352-665.
- Klein HG, Spahn DR, Carson JL.** Red blood cell transfusion in clinical practice. Br J Haematol, 2007;370-426
- Stronceck DF, Rebull P.** Platelet transfusions. Br J Haematol, 2007;427-438.
- Key NS, Negrier C.** Coagulation factor concentrates: past, present, and future. Br J Haematol, 2007;370:439-448.

Transfusión masiva

43

Dr. Luis Javier Marfil Rivera

Existen varias definiciones para la transfusión masiva, las más comunes incluyen el reemplazo de uno o más volúmenes sanguíneos en minutos u horas (en menos de 24 h). Un volumen sanguíneo se estima como 75 ml/kg o cerca de 5000 ml (10 o más unidades de sangre total o más de 20 unidades de glóbulos rojos) en un adulto de 70 kg de peso.

La pérdida entre 30 y 50% del volumen sanguíneo total en menos de 3 h o 150 ml por minuto también se puede definir como hemorragia masiva (el paciente recibe más de 4 unidades de sangre en una hora).

En el contexto quirúrgico se considera la pérdida $\geq 20\%$ del volumen sanguíneo durante la cirugía como sangrado mayor.

● Conceptos generales

La indicación más frecuente para realizar una transfusión masiva es el estado de choque hipovolémico secundario a hemorragia profusa (choque hemorrágico), casi siempre asociado con traumatismos, rotura de un aneurisma en la arteria aorta, sangrado gastrointestinal masivo y trasplante hepático.

El tratamiento inicial del choque hemorrágico debe iniciarse con la reposición de soluciones cristaloides para restituir el volumen circulante. Las soluciones más frecuentemente utilizadas son la isotónica salina o Hartmann y posteriormente la reposición de los elementos formes de la sangre (eritrocitos) para restituir el aporte de oxígeno a los tejidos. Es importante recordar que en el contexto de una transfusión masiva, la hemostasia primaria quirúrgica debe de realizarse para lograr un control total del padecimiento. La transfusión de componentes sanguíneos es, habitualmente, un tratamiento de soporte más que una intervención primaria terapéutica para la hemostasia.

Independientemente de la urgencia, las prácticas transfusionales se deben de respetar, se debe asegurar la transfusión de sangre compatible y con la identificación adecuada. Todos los productos sanguíneos se deben administrar usando el filtro estándar para una transfusión. Se deben de tomar estudios de laboratorio basales ya que los efectos de una transfusión masiva son predecibles. Se deben incluir la biometría hemática, las pruebas de coagulación, tiempo de protrombina (TP) y

tiempo de tromboplastina parcial (TTP), cuantificación de fibrinógeno, gases arteriales, electrolitos séricos y en electrocardiograma. Estos estudios deberán repetirse tanto como sea necesario de acuerdo con la evolución clínica.

Problemas clínicos asociados con la transfusión masiva

La transfusión sanguínea tiene efectos inmediatos o tardíos en 10% de los receptores. En el sujeto transfundido masivamente, las manifestaciones clínicas de hemólisis aguda pueden ser no reconocidas debido a las complicaciones propias de la lesión. Los pacientes que reciben transfusión masiva pueden experimentar complicaciones propias debido al exceso de citrato anticoagulante, efectos acumulativos de la lesión por almacenamiento de la sangre y la temperatura de la sangre asociadas con la rápida infusión. Muchas víctimas del trauma que sobreviven a la lesión inicial sucumben a las consecuencias tardías de los esfuerzos de la reanimación por enfermedades transmitidas por transfusión e inmunosupresión. Debido a que los riesgos se relacionan directamente con el número de donantes a los que se expone, no da garantías el uso indiscriminado y profiláctico de componentes sanguíneos.

Alteraciones de la coagulación

Después de un recambio de un volumen sanguíneo, aproximadamente un 37% de la sangre del paciente permanece y generalmente la cantidad de plaquetas, así como de los factores de coagulación son suficientes para mantener un nivel hemostático adecuado. La hemodilución y el consumo son las causas más frecuentes de sangrado a nivel microvascular (hemorragia mucocutánea y por diversos sitios en forma simultánea).

La trombocitopenia es la anomalía más común asociada con transfusión masiva. Es poco observada cuando se ha realizado un recambio de 1.5 a 2 volúmenes sanguíneos. Las plaquetas se pierden durante la hemorragia, la formación del coágulo y la duración de la recuperación en la técnica de resucitación. Después de la infusión de 15 a 20 unidades en la mayoría de los adultos el recuento de plaquetas cae a menos de 100 000/ μ l. El sangrado difuso o intratable a pesar

de una adecuada hemostasia quirúrgica se debe a trombocitopenia más que a dilución de los factores de coagulación. En la mayoría de los pacientes que sangran está indicada la administración de concentrados de plaquetas para mantener un recuento de plaquetas de $50 \times 10^9/L$, a menos que se asocien con defectos cualitativos, acidosis o hipotermia.

La deficiencia de los factores de coagulación se debe más frecuentemente al consumo que a la dilución. La prolongación leve o moderada del TP o TTP no predice con exactitud si los niveles de factores de coagulación son inferiores a los hemostáticos. Un TP intraoperatorio menor de 1.5 veces lo normal se asocia con adecuada hemostasia intraoperatoria. La marcada prolongación de esas pruebas (más de 1.7 veces el control) se debe a menudo a niveles de factores por debajo de 20 a 30%; por tanto, está indicado el suplemento con plasma fresco congelado o crioprecipitados.

Inmunosupresión. En el individuo transfundido masivamente, la infección es una de las causas de muerte más comunes. Sin embargo, no es claro hasta dónde la transfusión es responsable de la susceptibilidad a la infección. La severidad de las lesiones, el volumen de contaminación bacteriana, la preexistencia del estado inmunológico de la víctima traumatizada y los efectos generales del choque hemorrágico, pueden alterar la respuesta inmune a los agentes infecciosos.

Desde tiempo atrás se conoce el efecto inmunosupresor de las transfusiones. Se desconoce el mecanismo por el que las transfusiones homólogas median esos efectos. Las investigaciones han demostrado el efecto sobre el sistema inmune del receptor, se incrementa el riesgo para pacientes con tumores sólidos malignos y el de infección posoperatoria.

Equilibrio acidobásico. El pH de la sangre almacenada disminuye progresivamente durante el almacenamiento. Se ha contemplado la posibilidad de acidosis sistémica; sin embargo, no se ha confirmado que la transfusión induzca alteraciones del estado ácido-básico, aun en enfermos con hipotensión profunda y acidosis severa. La carga ácida recibida con la transfusión la manejan rápidamente los individuos que tengan volumen sanguíneo y funcionamiento hepático y renal normales. La acidemia es el resultado de la acidosis láctica como consecuencia de un volumen inadecuado de reanimación y la pobre perfusión tisular.

Se ve con más frecuencia la alcalosis persistente como complicación de la transfusión masiva. El citrato se metaboliza a bicarbonato y causa en algunos sujetos con transfusiones masivas una alcalosis transitoria que altera adversamente la disociación de oxígeno de la hemoglobina, induce hipocalcemia e hipocaliemia y se podría potenciar con la aplicación de bicarbonato. Por tanto, hay que discontinuar la administración rutinaria de bicarbonato y se debe basar en determinaciones de pH.

Toxicidad al citrato e hipocalcemia. La función del citrato contenido en el preservativo de las bolsas de sangre es quelar el calcio y servir como base metabólica que consume hidrógeno y genera bicarbonato. El hígado de individuos normales metaboliza rápidamente el citrato; el producto final es el bicarbonato. La transfusión de grandes volúmenes de sangre altera los mecanismos homeostáticos y de forma eventual

produce alcalosis metabólica y reduce el calcio ionizado en recuperación. En pacientes con severa hipotensión, hipotermia, enfermedad o lesión hepática, se puede presentar la toxicidad al citrato. Las manifestaciones clínicas por reducción del calcio ionizado sérico incluyen cefalea, parestesias periorales, contracciones musculares, temores, fasciculaciones, falla ventricular izquierda transitoria, disminución del rendimiento cardiaco y prolongación del intervalo Q-T y el segmento ST, y deprime la onda T en el electrocardiograma. La evaluación del riesgo probable debe incluir varios factores como el tipo de componente sanguíneo, la velocidad de infusión, velocidad de eliminación del citrato por el metabolismo y a través de los riñones, presencia de hipotensión y choque, función hepática y nivel de alcalosis sistémica, que pueden interferir en el metabolismo del citrato. En situaciones de transfusión masiva el tratamiento se debe guiar por monitoreo del calcio ionizado. Con niveles de citrato de 60 mg/ml puede ocurrir fibrilación ventricular irreversible. En situaciones excepcionales de hipocalcemia sintomática debida a toxicidad por citrato, el gluconato de calcio puede reemplazar adecuadamente el calcio ionizado.

Hipercaliemia. La disminución gradual del ATP en los eritrocitos almacenados altera la función de la bomba de sodio/potasio, además, como las células se lisan durante el almacenamiento, se produce un alza en el potasio plasmático. El nivel de potasio plasmático se puede elevar hasta 28 meq/L en la sangre almacenada en CPDA-1 por 21 días. Varios factores son importantes para minimizar el riesgo de hipercaliemia en los pacientes transfundidos.

Esos factores incluyen:

1. Los eritrocitos infundidos restablecen la bomba Na/K inmediatamente después de la transfusión y se recupera un considerable volumen del potasio plasmático en pocas horas.
2. En pacientes con función renal adecuada, se elimina el exceso adicional de potasio.
3. Mediante el catabolismo del citrato a bicarbonato se produce alcalosis que causa una reducción en el exceso de potasio plasmático cuando el potasio se cambia con el hidrógeno intracelular necesario para moderar la alcalosis del paciente.
4. En algunos de los sujetos con hemorragias continuas se pierde el potasio libre y se produce hipocaliemia.

En la transfusión masiva, ocurre hipercaliemia durante la transfusión rápida en sujetos con choque severo o disfunción renal y en quienes sufren isquemia tisular y/o necrosis muscular extensa. Los niveles altos de potasio se asocian con cambios electrocardiográficos y con fibrilación ventricular a niveles alrededor de 10 meq/L. El impacto de la transfusión de sangre almacenada en los niveles de potasio del paciente representa un riesgo mínimo para casi todos.

Hipotermia. La hipotermia es un factor significativo en la sobrevida de las transfusiones masivas; sucede con la infusión rápida de grandes cantidades de sangre refrigerada. Las arritmias ventriculares son más comunes en quienes reciben

grandes volúmenes de sangre fría. El enfermo sometido a transfusión masiva tiene un riesgo significativo de hipotermia debido al consumo previo de alcohol, exposición a un ambiente frío durante el examen y el tratamiento y la administración de anestésicos.

Oxigenación tisular y 2,3-difosfoglicerato. Es bien conocido que la capacidad de transporte de oxígeno se reduce con la sangre almacenada. El efecto resulta de una alteración en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno con reducción en los niveles de 2,3-DPG, durante el almacenamiento (significante después de los días 5 y 7 de almacenamiento). Cuando los niveles de 2,3-DPG se reducen, se aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha, disminuye el volumen de oxígeno que puede descargar a la presión fisiológica de O_2 venoso de 40 mmHg.

El factor más importante en apoyo de la oxigenación tisular es el mantenimiento de un adecuado flujo sanguíneo y la presión arterial, por la transfusión del volumen correcto para corregir o prevenir el choque hipovolémico. Los GR transfundidos regeneran 50% de los niveles normales de 2,3-DPG entre 3 y 8 h y retornan a la normalidad entre 12 y 24 h.

Microagregados. Los microagregados se forman en los componentes sanguíneos durante el almacenamiento en refrigeración de la sangre; éstos son compuestos principalmente de estroma celular, leucocitos, plaquetas y fibrina. El tamaño varía de 10 a 164 μ m y son muy pequeños para ser atrapados con los filtros estándar de 170 μ m para transfusión. Como consecuencia, numerosos microagregados se pueden depositar con la transfusión de muchas unidades de sangre de banco en la circulación de un enfermo, atraparse en la microcirculación pulmonar y causar desviación de la sangre a áreas no ventiladas. Si esto contribuye o no a la morbilidad del paciente es incierto. Algunos estudios sugieren que el atrapamiento de esos microémbolos en los pulmones o riñones puede alterar la función de estos órganos.

Reacción transfusional hemolítica aguda. La reacción hemolítica transfusional por incompatibilidad ABO es la causa más común de muerte asociada con transfusión, y con frecuencia es el resultado de errores humanos para identificar al enfermo o sus muestras durante situaciones de extrema urgencia. La reacción hemolítica aguda es usualmente causada por isoaglutininas (anti-A o anti-B) que activan el complemento y producen lisis de la membrana del glóbulo rojo y liberan la hemoglobina libre en el sistema vascular. La respuesta clínica depende de la cantidad de células rojas transfundidas, especificidad del antígeno, tipo de inmunoglobulina (IgG, IgM), subclase de anticuerpo, amplitud térmica del anticuerpo, título del anticuerpo y la condición clínica del receptor. El complejo de interacción del sistema de complemento, el sistema calicreína-cininas, el sistema de coagulación y el sistema neuroendocrino llevan a un evento clínico catastrófico causado por la hemólisis aguda al existir incompatibilidad ABO, que origina falla renal aguda, CID y muerte.

Sobrecarga circulatoria. Este es quizá el efecto adverso más común en la terapia de transfusión. Usualmente ocurre des-

pués de transfusión masiva o la infusión demasiado rápida, sobre todo en niños o en sujetos con alteraciones cardiovasculares. Es más común en sujetos transfundidos con sangre total que con glóbulos rojos. En ocasiones lleva a falla cardíaca congestiva y edema pulmonar agudo en casos severos.

Hemólisis no inmune. La hemólisis mecánica de la sangre transfundida ocurre debido a estrés y a lesiones de los eritrocitos. La infusión de soluciones cristaloides diluidas (soluciones salinas hipotónicas), agua destilada, o ciertas drogas aplicadas en la misma línea de infusión dan como resultado la lisis osmótica intravascular de los glóbulos rojos. El excesivo calentamiento (debido a defectos en los calentadores) o congeladores (quizá por exposición al hielo o daños del refrigerador) puede hemolizar la sangre antes de la transfusión.

Tratamiento con componentes sanguíneos

Paquete globular. Si el estado del paciente es lo bastante crítico se podrá administrar paquete globular de tipo O sin haber realizado las pruebas cruzadas. Cuando se trate de niños o mujeres en edad fértil, se preferirá sangre O Rh negativa, sin embargo, todo esfuerzo se debe hacer para determinar el tipo y grupo sanguíneo del paciente y transfundirle sangre previamente "cruzada". Si se conoce el tipo de sangre del paciente, se transfundirá sangre de grupo ABO y Rh específicos.

Concentrados de plaquetas. La transfusión de concentrados de plaquetas en el paciente con una transfusión masiva es una conducta aceptada siempre y cuando se haya demostrado sangrado a nivel de la microcirculación y en la presencia de trombocitopenia documentada. Están disponibles dos tipos de concentrados de plaquetas: plaquetas preparadas de unidades individuales de sangre total obtenida de un donante al azar; cada bolsa contiene 5.5×10^{10} plaquetas y el donador único, que se prepara de un solo individuo por aféresis. Una unidad de donador único contiene igual o aproximadamente 10 unidades; un *pool* de donantes al azar contienen más o menos 3.5 por 10^{11} plaquetas suspendidas en un volumen de 200 a 400 ml de plasma. Estos productos se almacenan a temperatura ambiente hasta por 3 a 5 días en agitación continua. La dosis de plaquetas para un adulto depende de la situación clínica (en promedio, una unidad de plaquetas por 10 kg de peso corporal); en forma habitual consiste entre 6 y 8 unidades de plaquetas al azar o una unidad de aféresis. En teoría, una dosis en un adulto aumenta el recuento en promedio entre 30 000 y 80 000/ μ l. El promedio de dosis pediátrica es de una unidad de concentrado al azar por cada 7-10 kg de peso.

Es importante tener en cuenta que no debe permitirse que la cuenta plaquetaria disminuya por debajo de las 50 000 plaquetas/ μ l durante el sangrado agudo; esta cuenta puede ser anticipada cuando se reemplazan dos volúmenes sanguíneos con paquete de glóbulos rojos y/o soluciones cristaloides o coloides, aunque existe considerable variación individual. Por lo anterior se recomienda una cifra de 75 000 plaquetas/ μ l en un paciente con sangrado activo como el umbral para transfundir plaquetas y no llegar al punto crítico mencionado (cuadro 43-1).

● **Cuadro 43-1**

Niveles de plaquetas y riesgos asociados

Recuento de plaquetas/ μ L	Riesgo de hemorragia
Más de 50 000	Improbable sangrado en cirugía, trauma y procedimiento invasivos
10 000 a 50 000	Improbable sangrado espontáneo, probable sangrado en cirugía, trauma y procedimientos invasivos
5 000 a 10 000	Riesgo de sangrado espontáneo
Menos de 5 000	Alto riesgo de sangrado espontáneo

En casos de trauma múltiple de alta velocidad y/o al sistema nervioso central la recomendación es asegurar una cuenta plaquetaria $\geq 100\,000/\mu$ L.

Plasma fresco congelado y crioprecipitado. El plasma fresco congelado (PFC) contiene todos los factores de la coagulación y todos los inhibidores naturales en un volumen alrededor de 200 a 250 ml, que incluyen los lábiles (V y VIII). Un ml de PFC contiene aproximadamente una unidad de actividad de cada factor de coagulación (cuadro 40-2).

El PFC se usa sobre todo en personas que sangran como consecuencia de múltiples deficiencias de factores de la coagulación adquiridas. Éstos incluyen las deficiencias secundarias a la transfusión masiva y la CID.

En general, la normalidad de la coagulación (medida por TP y TTP) se obtiene al mantener los factores de coagulación por encima de 30% de actividad del nivel normal. Por tanto, la aplicación de PFC no está indicada si el TP y/o TTP es menor de 1.5 veces el rango normal (TP mayor de 18 s y TTP activado mayor de 55 a 60 s). Una sola bolsa de plasma puede ser suficiente para reducir el TP y TTP al rango hemostático; si el TP y TTP permanecen repetidamente elevados se pueden necesitar unidades adicionales.

El tratamiento con crioprecipitado se indica cuando se han demostrado niveles del fibrinógeno circulante menores de 100 mg/dl. Estos niveles se alcanzan con el reemplazo de un 150% del volumen sanguíneo del paciente. La dosis depende del grado de hipofibrinogenemia y del peso del paciente, en general, una unidad de crioprecipitado puede elevar la concentración del fibrinógeno en un adulto promedio en 5 mg/dl. La dosis promedio es de 8 a 10 unidades para valores entre 50 y 100 mg/dl de fibrinógeno y de 10 a 12 unidades para valores menores de 50 mg/dl de fibrinógeno.

Riesgos de la transfusión masiva. El evento adverso más frecuente es la administración de la sangre equivocada al paciente, lo que resulta en una reacción hemolítica intravascular aguda por incompatibilidad en el sistema ABO, que puede causar la muerte.

● **Cuadro 43-2**

Reemplazo de factores de coagulación

Indicaciones para reemplazo de factores hemostáticos en el paciente traumatizado

1. Definir el estado de coagulación del paciente mientras sea posible con exámenes apropiados de laboratorio.
2. Pruebas basales: biometría hemática, recuento de plaquetas, TP, TTP y niveles de fibrinógeno.
3. Pruebas después de 4 unidades transfundidas: biometría hemática, recuento de plaquetas, TP, TTP, niveles de fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno.
4. Pruebas después de cada 10 unidades: biometría hemática, recuento de plaquetas, TP, TTP niveles de fibrinógeno, PDF, Ca, Mg, pH y lactato.
5. Calentamiento de fluidos: todas las transfusiones.

Pautas clínicas.

1. Extensión y localización de la lesión.
2. Duración del choque.
3. Respuesta a la reanimación inicial con fluidos.
4. Riesgo de complicaciones, p.ej., sangrado intracraneal.

Pautas para componentes específicos, reemplazar con:

1. Plaquetas si el recuento de plaquetas es menor de 80 a 100×10^9 /litro.
2. PFC si los TP/TTP se prolongan más de 1.5 veces lo normal.
3. CRIO, si el fibrinógeno es menor de 100 g/L. [100 mg/dl].

Terapia con electrolitos (Ca, Mg) tanto como sea necesario según los niveles.

Adicionalmente, complicaciones metabólicas complejas se desarrollan durante la hipovolemia, hipotermia, y la subsecuente infusión de grandes cantidades de eritrocitos almacenados y plasma, particularmente si existe daño orgánico pre- u concomitante, como la insuficiencia hepática o renal.

BIBLIOGRAFÍA

- Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ.** Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*, 2006;135:634-641.
- Mannucci M, Levi M.** Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*, 2007;356:2301-2311.
- Gottschall J, editor.** Blood transfusion therapy. AABB Press, Bethesda, 2005.
- Brecher EM.** Technical Manual. 16a. ed. American Association of Blood Banks Press, Bethesda, MD, 2005.
- Klein HG, Anstee DJ.** Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11a. ed. United Kingdom: Balckwell Publishing, 2005;352-665.

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Definición

El término hemoféresis deriva de las palabras *hemos*, que significa sangre, y *afere*, que significa sacar o llevar, en este caso llevar fuera el tejido sanguíneo de un individuo, sano o enfermo, para la separación de la sangre total en sus distintos componentes (según la densidad), mediante la fuerza centrífuga de una máquina o procesador celular. Los procesadores celulares son máquinas controladas por un programa de software que retiran de manera selectiva algún componente sanguíneo del paciente o donador, con base en las diferentes densidades ópticas entre los componentes de la sangre, para luego regresar al mismo individuo los componentes restantes, mezclados con solución salina o albúmina a 5% y así reponer el volumen extraído. Los equipos plásticos en los que se procesa y recolecta la sangre o la fracción retirada son estériles, desechables y se utilizan una sola vez.

● Principales tipos de procesadores celulares

Entre otros sistemas de aféresis, en el hospital de los autores se utilizan sobre todo dos tipos de procesadores celulares, según el tipo de flujo sanguíneo en que se basan. Ambos se pueden llevar a cabo con el mismo procesador celular o máquina de aféresis.

Aféresis de flujo discontinuo

En este sistema, la sangre total, anticoagulada justo después de salir de la vena del donador o paciente con anticoagulantes o heparina, se extrae de un solo brazo y su separación inicia tan pronto empieza a acumularse en el aparato. A medida que la sangre se centrifuga, se separa en sus componentes mayores en orden ascendente de densidad: plasma, plaquetas, capa de glóbulos blancos y eritrocitos. El procedimiento descrito completa un “ciclo”, el cual puede realizarse mediante uno o ambos brazos: en el procedimiento de dos brazos, el segundo ciclo empieza al mismo tiempo que se efectúa el proceso de devolución; en el método de un solo brazo, el fraccionamiento se interrumpe para restituir el resto de los componentes por el mismo brazo.

Aféresis de flujo continuo

En este sistema es el ideal, ya que la extracción, separación y reposición de los componentes de la sangre se realiza de manera simultánea, gracias a que se aplica una técnica de doble acceso, es decir, se coloca una aguja de “salida” de un brazo, el que tenga venas mayores y más resistentes, por lo general el derecho; por medio de una segunda aguja colocada en el otro brazo, o de “retorno”, se devuelven los componentes no extraídos, compensándose el volumen retenido en el aparato con la cantidad correspondiente de solución salina, para evitar cambios en el volumen intravascular del donador o paciente; la diferencia entre diversos equipos de flujo continuo reside en las características de las cámaras de recolección y en la programación del microprocesador.

Al momento mismo de ser retirada, la sangre total se mezcla con anticoagulante (en una proporción que varía de 10:1 a 15:1) y pasa a la primera de dos cámaras rotatorias (de separación), en la que los glóbulos rojos son separados del plasma rico en plaquetas; luego son regresados al donador, en tanto que el plasma rico en plaquetas pasa a una segunda cámara (de recolección), en donde se recolectan las plaquetas o los diferentes tipos de leucocitos; el resto del plasma pobre en plaquetas es regresado al paciente o donador después de mezclarse, según corresponda, con los eritrocitos y el plasma separados en un inicio.

El microprocesador de la máquina controla todo el procedimiento y está equipado con monitores y alarmas para detectar presiones anormales en las líneas de entrada o retorno, fugas de líquido en la centrífuga y presencia de aire en la línea de regreso.

Los procedimientos que se pueden realizar en los procesadores celulares incluyen recolección de plaquetas, granulocitos y linfocitos; plasmaféresis, eritrocitoféresis, y recolección de células progenitoras o células madre o tallo de la sangre periférica. El procedimiento estándar consiste en procesar un volumen sanguíneo (por lo general, 70 ml/kg) para la plaquetoféresis y tres volúmenes para la recolección de células progenitoras para trasplante.

● Indicaciones para la eritrocitoféresis

De manera terapéutica, se ha utilizado en casos graves de drepanocitosis que ponen en riesgo la vida del paciente; sin embargo, la indicación más frecuente la constituye la recolección del equivalente a dos unidades de glóbulos rojos para su transfusión, principalmente del grupo O. Las ventajas de este producto son el exponer al receptor a un menor riesgo de infecciones adquiridas por transfusión, además de incrementar la disponibilidad de concentrados globulares y disminuir el número de visitas del donador; debido al volumen de eritrocitos retirados, el procedimiento se puede repetir sólo cada cuatro meses.

● Indicaciones para la plaquetoféresis

El término plaquetoféresis se refiere a la recolección de plaquetas en una cantidad mínima de 3×10^{11} por procedimiento, que equivale al menos a seis concentrados plaquetarios. Si el uso del equipo es eficiente y el donador tiene una cantidad grande de plaquetas, mayor de $300\,000/\mu\text{l}$, la recolección puede duplicarse y obtenerse un “producto doble”, es decir, la cantidad suficiente para dos transfusiones (al mismo o a diferentes pacientes). Las plaquetas así obtenidas tienen la misma supervivencia, almacenamiento y eficiencia hemostática que los concentrados plaquetarios obtenidos de manera ordinaria. La cantidad de plaquetas obtenida depende en buena medida del recuento plaquetario del donador: a mayores recuentos, más eficiente es el procesador celular en el retiro de plaquetas; así, las mujeres son mejores donadoras que los varones debido a que en ellas es menor el hematocrito.

La plaquetoféresis requiere de aproximadamente 90 min, durante los cuales se procesan 4 a 5 L de la sangre del donador; el volumen final recolectado es cercano a los 200 ml y contendrá cerca de 4×10^{11} plaquetas, con menos de medio mililitro (0.5 ml) de glóbulos rojos contaminantes. Una vez obtenidas, las plaquetas se administran por medio de un filtro estándar o uno especial capaz de retener la mayor parte de los leucocitos contaminantes; sin embargo, lo anterior es innecesario con los procesadores sanguíneos utilizados hoy en día, ya que éstos obtienen un producto con $< 5 \times 10^6$ leucocitos contaminantes, motivo por el cual se consideran leucorreducidos, lo que resulta especialmente importante en los candidatos a algún tipo de trasplante, pacientes inmunosuprimidos, aquellos que ya han sufrido al menos dos reacciones febriles por transfusión o en quienes requieren apoyo transfusional crónico. El recuento plaquetario del receptor se incrementa en al menos $30\,000$ plaquetas/ μl con cada transfusión, pero hay que tomar en cuenta que 30% de la cantidad transfundida es atrapada en el bazo.

En pacientes con trombocitosis esencial, el recuento plaquetario puede llegar a $2.5 \times 10^6/\mu\text{l}$ o más, lo que puede estar relacionado con fenómenos hemorrágicos o trombóticos; por ello, es necesario efectuar una plaquetoféresis terapéutica para reducir el número de plaquetas circulantes.

● Indicaciones para plasmaféresis

La plasmaféresis (o recambio plasmático) está indicada sobre todo en enfermedades en las que existe una gran cantidad anormal de una proteína en el espacio intravascular. El ejemplo clásico es la macroglobulinemia de Waldenström, en la que la acumulación de IgM (un pentámero) causa el síndrome de hiperviscosidad; de hecho, ésta fue la primera enfermedad tratada de manera eficaz con plasmaféresis. Otras alteraciones tratadas con esta modalidad son aquellas con manifestaciones neurológicas y algunas enfermedades autoinmunes. Las categorías e indicaciones actuales para el procedimiento se muestran en el cuadro 44-1.

De las alteraciones neurológicas, el síndrome de Guillain-Barré, o parálisis ascendente, es la más tratada con plasmaféresis; de hecho, si se realiza de manera oportuna, tiene un efecto terapéutico mayor y evita la ventilación asistida o acorta de manera considerable el tiempo de incapacidad motora. Por lo general, se necesitan varias sesiones de recambio plasmático intensivo (de uno a dos volúmenes sanguíneos por sesión, calculados en un adulto a 40 ml de plasma/kg de peso corporal), para mantener la mejoría clínica; por ejemplo, en un individuo de 70 kg el recambio de un volumen plasmático comprende el procesamiento de 2800 ml de plasma, el cual debe ser reemplazado con una solución de albúmina al 5%. Por lo general, son necesarios múltiples recambios de uno a dos volúmenes de plasma por sesión para los procedimientos terapéuticos.

De las enfermedades autoinmunes, la que más se beneficia con la plasmaféresis es la miastenia grave, en la que existen autoanticuerpos contra los receptores de acetilcolina en la placa mioneural que pueden ser eliminados con este método. Los casos de lupus eritematoso diseminado con manifestaciones multiorgánicas y agudas también suelen beneficiarse con el procedimiento, que en este caso sirve para retirar complejos inmunes y autoanticuerpos. Es relevante destacar que la clase de inmunoglobulina participante es determinante en el éxito de la plasmaféresis: por su estructura y tamaño, la IgG (que en especial es extravascular) es más difícil de extraer que la IgM (que sobre todo es intravascular). También es necesario subrayar que la plasmaféresis no es el tratamiento definitivo de ninguna de las enfermedades referidas, sino un coadyuvante importante de la terapia específica, la cual es indispensable para asegurar la respuesta definitiva.

En todos los casos citados de plasmaféresis, el volumen intravascular se repone con una solución de albúmina humana al 5% (disponible en preparados comerciales) de manera isovolumétrica; es decir, se repone 100% el volumen plasmático retirado, para prevenir la aparición del denominado “síndrome de desequilibrio”, consecuencia de los cambios repetidos y bruscos en el volumen intravascular.

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es otro trastorno grave que se trata con plasmaféresis intensiva. En este único caso, la reposición del volumen plasmático retirado

● **Cuadro 44-1**

Categorías e indicaciones seleccionadas de la plasmaféresis

Categoría I. Tratamiento estándar, aceptable, no obligatorio

Púrpura trombocitopénica trombótica
 Púrpura postransfusión
 Miastenia grave
 Guillain-Barré
 Polineuropatías por IgG o IgA
 Anticuerpos contra membrana basal glomerular
 Hipercolesterolemia familiar

Citaféresis:

–eritrocitosis
 –policitemia vera
 –hiperleucocitosis
 –trombocitosis
 –drepanocitosis

Categoría II. Aceptado solamente como tratamiento de sostén

Glomerulonefritis rápidamente progresiva
 Crioglobulinemia
 Púrpura trombocitopénica inmunológica
 Artritis reumatoide
 Paraproteinemia e hiperviscosidad
 Macroglobulinemia de Waldenström
 Corea de Sydenham
 Inhibidores de factores de coagulación

Categoría III. Inadecuadamente probada

Síndrome urémico hemolítico
 Rechazo de trasplante de corazón
 Sobredosis e intoxicaciones diversas
 Enfermedad de Raynaud
 Vasculitis
 Anemia hemolítica autoinmune
 Enfermedades del colágeno
 Anemia aplásica
 Aplasia pura de serie roja
 Estado refractario a la transfusión de plaquetas
 Isoinmunización materno-fetal

Citaféresis:

–paludismo,
 –babesiosis

Categoría IV. Utilidad no demostrada

Rechazo de trasplante renal
 Esclerodermia
 Esclerosis general progresiva
 Amiloidosis
 Psoriasis
 Nefritis lúpica
 Sida
 Esclerosis lateral amiotrófica

Citaféresis:

–polimiositis
 –dermatomiositis

no se realiza con albúmina y solución salina fisiológica, como en todas las demás indicaciones de la plasmaféresis, sino con plasma fresco congelado, debido a que sólo éste contiene la enzima metaloproteasa del factor von Willebrand (vW) ADAMTS 13, perteneciente a la familia de las trombospondinas de tipo 1; la deficiencia de esta enzima, mediada por autoanticuerpos, explica gran parte de los casos adquiridos de PTT, que son consecuencia de la presencia en la circulación de macropolímeros del factor vW que favorecen fenómenos trombóticos, ya que la acción fisiológica de la enzima consiste en degradar el factor vW inhibiendo la agregación plaquetaria dependiente de este factor. En los otros casos, se prefiere la albúmina humana como sustitutivo para no exponer al paciente al riesgo de una enfermedad adquirida por transfusión, como las hepatitis B y C o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

● **Indicaciones para leucoféresis**

Los pacientes con leucemia granulocítica crónica (LGC) o con leucemia linfocítica crónica (LLC) pueden presentarse con cifras muy altas de glóbulos blancos, lo que produce una serie de manifestaciones clínicas debidas a leucostasia y organomegalia, pero sobre todo a esplenomegalia, por lo que es necesario reducir con prontitud el número de leucocitos circulantes. En estos casos, está indicada la leucoféresis, que puede ser una granulocitoféresis, en el caso de la LGC, o una linfocitoféresis, cuando se trata de la LLC; al mismo tiempo, debe instituirse una quimioterapia eficaz para el control a largo plazo de la enfermedad. En ciertos casos también se puede efectuar una granulocitoféresis, con la finalidad de administrar una dosis masiva de granulocitos a pacientes con neutropenia severa, lo que ayuda a defender al paciente de infecciones bacterianas, aunque existe controversia importante con respecto a su utilidad.

● **Indicaciones para la recolección de células progenitoras de la sangre periférica**

La sangre periférica contiene una pequeña cantidad, que va del 0.01 al 0.1%, de células denominadas hematoprogenitoras, muy semejantes a las células madre de la médula ósea en cuanto a su potencial hematopoyético. La salida de las mismas hacia la sangre periférica se puede estimular, en un donador sano o en el paciente, por la administración subcutánea de una citosina, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), obtenido por recombinación, a dosis de 5 a 10 µg/kg/día/cinco días, lo que ocasiona un incremento considerable del número circulante de las mismas al quinto y sexto días. Luego se recolectan los granulocitos mediante un procedimiento muy similar al de la linfocitoféresis. Una vez recolectadas, las células progenitoras pueden trasplantarse por medio de un catéter venoso central a un receptor debidamente

“acondicionado” (mielosuprimido e inmunosuprimido) con quimioterápicos, o ser criopreservadas para reinfundirlas en el paciente del que se retiraron, llevando a cabo el rescate de la hematopoyesis mediante un autotrasplante, una vez que se haya sometido a las dosis apropiadas de quimioterapia. En este caso, las células hematoprogenitoras pueden reinfundirse al paciente con o sin manipulación previa; ésta, cuando se efectúa, suele consistir en depurar de células malignas el producto que se va a reinfundir.

● Complicaciones de la hemoféresis

Los procedimientos de aféresis son en su mayoría seguros, siempre y cuando se tomen todas las precauciones según el tipo de procedimiento y éste lo realice personal experto capacitado en el campo del procesamiento sanguíneo.

Todos los procedimientos de aféresis conllevan un cierto nivel de riesgo que es necesario advertir al paciente o donador. El efecto adverso más común son las manifestaciones de hipocalcemia, manifestada sobre todo con parestesias peribucuales. La hipocalcemia resulta de la entrada a la circulación de grandes cantidades de citrato de sodio como anticoagulante, cuyo mecanismo de acción es el secuestro de calcio. En este caso, es necesario disminuir la velocidad y el volumen del procesamiento sanguíneo, para dar tiempo a que el hígado metabolice el citrato de sodio y disminuir la cantidad de éste que ingresa a la circulación. En los casos con manifestaciones extremas, se administra una solución de calcio como reposición.

Otras complicaciones incluyen las observadas en donadores de células progenitoras de la sangre periférica, sólo que en este caso se deben a la administración del G-CSF, entre ellas mialgias, artralgias, cefalea y un síndrome semejante a un cuadro

gripal. Otras complicaciones son las relacionadas con el sitio de acceso vascular, como hemorragia y la trombosis. También son posibles, aunque poco frecuentes, la hemólisis mecánica, el fallo del equipo (que impide regresar los eritrocitos al sujeto), la reacción hipotensora (debida a la presencia en la circulación extracorpórea de un volumen sanguíneo mayor a 15%), edema de miembros inferiores (cuando la reposición de albúmina no es adecuada), urticaria y reacción anafiláctica a proteínas plasmáticas (cuando el líquido de restitución es el plasma fresco congelado, como en la PTT). Por último, en individuos inestables en los que se realiza plasmaféresis hay una tasa de mortalidad informada de entre 1 y 3 por cada 10 000 métodos, por lo que en los procedimientos terapéuticos es obligatorio que un médico calificado supervise todo el proceso.

BIBLIOGRAFÍA

- Brecher ME.** Hemapheresis. American Association of Blood Banks Technical Manual. 15a. ed. Bethesda, MD, USA: AABB Press, 2005.
- Gottschall J.** Blood transfusion therapy. A physician's handbook. 8a. ed. Bethesda, MD, USA: AABB Press, 2005:1-37.
- McCullough J.** Blood procurement and screening. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;2151-2158.
- McLeod BC, Price TH, Weinstein R.** Apheresis: principles and practice. 2a. ed. Bethesda, MD, USA: AABB Press, 2003:1-47.
- Sloan SR, Benjamin RJ, Friedman DF, Webb LJ, Silberstein L.** Transfusion medicine. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds.). Hematology of infancy and childhood. 6a. ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1709-1756.

Banco de sangre de cordón umbilical

45

Dra. Consuelo Mancías Guerra

● Introducción

El sistema hematopoyético depende fundamentalmente de la existencia de las células madre para mantener la producción de células sanguíneas maduras. La propiedad básica de estas células es su capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en células progenitoras de todas las estirpes hematopoyéticas. La célula madre es una “célula maestra” que da origen a los componentes clave de la sangre y el sistema inmune de los seres humanos. Estas células también se conocen como células progenitoras hematopoyéticas, células madre, células troncales (del inglés, *stem cells*), o células CD34+, que se caracterizan por poseer este antígeno de superficie, identificable por su correspondiente anticuerpo monoclonal anti-CD34. El antígeno CD34 es casi exclusivo de las células madre, células sanguíneas primitivas que aún no se han diferenciado en plaquetas, eritrocitos o glóbulos blancos.

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas es la terapia preferida y en ocasiones el único tratamiento curativo para diversas hemopatías malignas, la más común de las cuales es la leucemia, así como la anemia aplásica grave, entre otros tipos de anemias, errores congénitos del metabolismo e inmunodeficiencias congénitas.

En un trasplante de médula ósea, las células de un donador sano reemplazan a las progenitoras hematopoyéticas disfuncionales. De este modo, la transfusión de células progenitoras hematopoyéticas y su injerto a nivel M microambiente de la médula ósea permiten la reconstitución hematopoyética en individuos sometidos a tratamientos mieloablativos. No obstante, es indispensable encontrar un donador compatible. El problema es que hay millones de diferentes tipos de tejidos y, a pesar de que existe un registro de donadores de médula ósea, muchos individuos nunca encontrarán un donador compatible. De hecho, diariamente un número aproximado de 3000 pacientes en Estados Unidos busca un donador de médula ósea a través del Registro Nacional de Donadores de Médula Ósea, pero muchos de estos sujetos no encontrarán un donador a tiempo (alrededor de 10 000 por año).

Por otro lado, hay distintas fuentes de obtención de células madre: la médula ósea; la sangre periférica, en el caso de ésta, luego de estimular al donador con factores estimulantes

de colonias de granulocitos (G-CSF) y someterlo a un procedimiento de aféresis, y, por último, la sangre del cordón umbilical.

Debido a que el aspirado de sangre de la médula ósea es un procedimiento quirúrgico que entraña cierto riesgo por hacerse en condiciones de anestesia general, la recolección de células madre de la sangre periférica por medio de aféresis con procesadores celulares se ha convertido en un procedimiento ampliamente utilizado hasta sustituir casi por completo a aquélla. (La aféresis es el procedimiento por el cual se retira sangre de un donador y se separa y retiene un componente específico de la sangre, devolviendo el resto al donador.)

Después que se recolecta un número suficiente de células madre, éstas se congelan mediante soluciones de criopreservación. Posteriormente se almacenan a muy baja temperatura en nitrógeno líquido, hasta que se necesitan para la reinfusión.

● Placenta y cordón umbilical

Se ha demostrado que la sangre fetal obtenida de los vasos placentarios a través del cordón umbilical contiene células progenitoras hematopoyéticas en concentración alta, por lo que la sangre del cordón umbilical constituye una fuente alternativa de células progenitoras hematopoyéticas para los trasplantes de médula ósea (TMO), sobre todo en la población pediátrica y un grupo importante de enfermos para los que no es posible encontrar otra fuente de donación, sea familiar o no emparentada. Por esta razón, se crearon los programas de donación de sangre de cordón umbilical y al mismo tiempo los bancos de células de cordón umbilical.

Al momento de nacer un niño, la sangre circulante es rica en células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, éstas desaparecen en las primeras horas posteriores al nacimiento y quedan en baja concentración en la sangre. Al nacer, cuando se corta el cordón umbilical durante el parto o la cesárea, la sangre que permanece en la placenta y el cordón (llamada sangre placentaria o más a menudo sangre de cordón umbilical) contiene suficientes células progenitoras hematopoyéticas para reemplazar a la médula ósea, por lo que funciona del mismo modo que un trasplante de médula ósea.

Al presente, ya se ha demostrado que los trasplantes de sangre de cordón umbilical constituyen un sustitutivo eficaz de la médula ósea como fuente de células madre. La dificultad para encontrar compatibilidad entre donador y paciente es menor, tanto en receptores emparentados como en receptores sin parentesco, por lo que la sangre de cordón representa una segunda oportunidad para los pacientes que no cuentan con un donador, ya que puede reconstituir la médula enferma y de esta manera salvar sus vidas.

● Bancos de células de cordón umbilical

El trasplante de células de cordón umbilical se realizó con buenos resultados por primera vez en 1989 para tratar un niño con anemia de Fanconi. Una hermana recién nacida que contaba con un sistema HLA 100% compatible con el receptor fue la donadora. Sin embargo, son pocos los que tienen la suerte de contar con un hermano recién nacido donador compatible para realizar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

En los primeros años del decenio de 1980, el Dr. Pablo Rubinstein concibió y posteriormente en 1992 puso en práctica el programa de donación de sangre de placenta y cordón umbilical en la ciudad de Nueva York para formar el primer banco de células de cordón umbilical en el mundo. Un año después se llevó a cabo el primer trasplante de sangre de cordón procedente de un donador sin parentesco en la Universidad de Duke, utilizando una unidad de cordón proporcionada por el *New York Blood Center*. Esta fue la primera fuente ampliamente disponible de células madre para el reemplazo de médula ósea, que además poseía ventajas significativas sobre el trasplante ordinario de médula ósea de donador sin parentesco. Para junio de 1998, el programa ya había proporcionado más de 650 unidades de sangre de cordón a receptores sin parentesco con los donadores. (Una unidad de sangre de cordón umbilical es la obtenida de un solo donador después de procesarla y probarla.) Europa también posee algunos bancos de este tipo en Milán, París y Londres, entre otras ciudades; asimismo cuenta con un registro europeo de unidades de sangre de cordón.

Algunas compañías privadas también ofrecen los servicios de almacenamiento de sangre de cordón, pero los fines de un banco público y uno privado son totalmente diferentes.

Existe una serie de datos que conviene examinar acerca de los resultados de los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas de donadores sin parentesco proporcionadas por los bancos de células de cordón umbilical.

Primero, el número de leucocitos por kilogramo de peso del receptor se correlaciona con el tiempo de prendimiento del injerto, por lo que una unidad con mayor cantidad de leucocitos, o tal vez su expansión *ex vivo*, pueden acelerar el prendimiento. Sin embargo, el tiempo de recuperación plaquetaria es similar al que se obtiene en los trasplantes de médula ósea.

Segundo, la edad del paciente se correlaciona de manera significativa con la supervivencia libre de enfermedad, por lo que sólo el 20% de trasplantes de sangre de cordón umbilical se realiza en adultos.

Tercero, si hay incompatibilidad entre los antígenos del sistema HLA, las probabilidades de que el trasplante no dé buenos resultados son mayores.

Cuarto, en lo que respecta a los argumentos en favor de almacenar la sangre de cordón para su uso posterior en trasplantes autólogos, si se considera la posibilidad del posible desarrollo de una leucemia u otras enfermedades, existe el temor de la morbilidad postrasplante que incluye la enfermedad de injerto contra hospedador. Sin embargo, el trasplante con una médula idéntica en cuanto a HLA o autóloga se relaciona con una mayor frecuencia de recaída leucémica, ya que estos trasplantes no inducen el efecto de injerto contra leucemia.

Los datos recabados acerca de los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas mediante sangre de cordón concuerdan con los resultados obtenidos en los trasplantados de médula ósea y sugieren que no es conveniente el uso de autotrasplantes con sangre de cordón para tratar las leucemias. Hay una razón aún más importante para evitar los autotrasplantes, el hallazgo relativamente reciente de que ya existen células leucémicas desde las etapas fetal y neonatal en pacientes diagnosticados mayores de nueve y 10 años de vida.

● Ventajas de la sangre de cordón umbilical como fuente de células progenitoras hematopoyéticas para tratamiento e investigación

Los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical tienen algunas ventajas sobre los trasplantes ordinarios (cuadro 45-1).

La sangre de cordón puede recolectarse sólo después del nacimiento de donadores vivos; su extracción no es dolorosa y existe un gran número de donadores potenciales.

La sangre de cordón puede obtenerse sin riesgo para el recién nacido, sea que se recolecte antes (*in utero*) o después (*ex utero*) del alumbramiento de la placenta. En contraste, la obtención de médula ósea es un procedimiento que se lleva a cabo en el quirófano bajo anestesia general, en tanto que

● Cuadro 45-1

Ventajas de las células hematoprogenitoras de cordón umbilical sobre las de médula ósea y sangre periférica

Pueden obtenerse sólo después del nacimiento de donadores vivos

Su extracción no es dolorosa

Gran número de donadores potenciales

No entraña riesgo para el recién nacido

Más comúnmente libres de los citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr

No tienen que ser idénticas en cuanto al sistema HLA a las del receptor

Disponibilidad inmediata

la adquisición por aféresis por lo general requiere un catéter central, lo cual implica también un riesgo para el donador.

La sangre de cordón se halla libre con mayor uniformidad de algunas infecciones virales comunes en los donadores adultos, en particular los citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr, las cuales pueden ser letales para los receptores de células progenitoras hematopoyéticas.

La sangre de cordón no tiene que ser tan compatible con el receptor como lo tiene que ser un donador adulto. Un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de un donador sin parentesco adulto requiere que el donador y el receptor sean casi perfectamente compatibles en los seis antígenos del sistema HLA. Los injertos de sangre de cordón han dado buenos resultados a pesar de un grado mayor de incompatibilidad, debido a la relativa inmadurez de dichas células, por lo que entrañan un menor riesgo de complicarse con una enfermedad de injerto contra hospedador grave. Esto permite encontrar donadores para un grupo más grande de receptores y aumenta la probabilidad de hallar una unidad compatible para pacientes con sistemas HLA poco comunes y miembros de grupos étnicos minoritarios. La mayoría de estos pacientes muere esperando un trasplante de donador compatible sin parentesco que nunca se encuentra. Los trasplantes de células de cordón ofrecen a estos individuos una nueva esperanza.

La sangre de cordón almacenada está disponible de inmediato. Un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas puede realizarse sólo una semana después de su solicitud. Por lo general, se requieren meses para que los donadores adultos de tales células sin parentesco se seleccionen, encuentren y confirmen.

● **Compatibilidad entre donador y receptor y diversidad étnica**

Los pacientes sin un familiar que les pueda donar médula ósea tienen mayor oportunidad de encontrar un donador o sangre de cordón compatible dentro de su mismo grupo étnico. Esto se debe a la diversidad de los antígenos leucocitarios humanos o HLA (por sus siglas en inglés *Human Leukocyte Antigens*). Los antígenos HLA son marcadores heredados que se expresan en la superficie celular de todos los tejidos. Estos marcadores varían notablemente según los grupos étnicos.

Para realizar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es necesario estudiar las clases I y II del sistema HLA. En cuanto a la clase I, los antígenos A y B son los más importantes para el éxito a largo plazo del trasplante, en tanto que de la clase II lo son sin duda los antígenos DR. Dado que se hereda la mitad de la información genética del padre y la mitad de la madre, los seres humanos cuentan con dos antígenos A, dos B y dos DR, lo que significa un número total de seis. Como resultado de la gran variedad (polimorfismo) de cada uno de estos antígenos, las combinaciones posibles son extraordinariamente numerosas. Esto explica la dificultad de encontrar dos personas compatibles.

Para evitar el rechazo al tejido trasplantado o la enfermedad de injerto contra hospedador, es necesario que donador y re-

ceptor tengan un sistema HLA similar cuando se hace un trasplante de médula ósea o de sangre periférica. Por otro lado, un trasplante con sangre de cordón umbilical puede efectuarse incluso en presencia de una disparidad en dos de los seis antígenos del sistema HLA.

● **Obtención de la sangre del cordón umbilical**

La sangre de cordón umbilical puede recolectarse, sea *in utero* o *ex utero*. La punción se lleva a cabo en cualquiera de los tres vasos del cordón umbilical (fig. 45-1, encarte a color), previa asepsia del mismo y juntando la sangre en un sistema cerrado que consta de una aguja y una bolsa con anticoagulante ACD unidas por una manguera (fig. 45-2, encarte a color). Este equipo de recolección tiene una capacidad suficiente para contener 250 ml de sangre.

Gran parte del buen resultado de la recolección depende del volumen de sangre extraído del cordón umbilical y la placenta, ya que cuanto más grande el volumen sanguíneo tanto mayor la posibilidad de obtener un buen número de células madre. Por esta razón, es necesario que al sujetar con pinzas y posteriormente cortar el cordón umbilical, el corte se realice de modo proximal al recién nacido, para dejar una longitud mayor en el cordón del lado placentario, lo que a su vez da como resultado la recolección de un volumen sanguíneo mayor.

La punción debe realizarse de la manera más distal posible a la placenta y dejar que la sangre fluya por gravedad, manteniendo la bolsa de recolección a un nivel más bajo que el de la mesa de parto.

El volumen de sangre obtenido, el recuento total de células nucleadas y el número total de células positivas con respecto al antígeno CD34 son mayores en el método de recolección *ex utero*, pero las unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM) se encuentran en mayor número en el método *in utero*.

Hay una serie de requisitos que deben cumplir los candidatos a donar sangre placentaria y de cordón umbilical. En el cuadro 45-2 se enumeran los criterios de exclusión para la donación.

● **Crioconservación de la sangre de cordón umbilical**

A fin de que las células progenitoras hematopoyéticas se mantengan viables para su utilización en trasplantes, tienen que obtenerse, procesarse y criopreservarse mediante procedimientos realizados con un riguroso control de calidad.

El procesamiento de las unidades se debe iniciar en menos de 48 h después de su obtención, tiempo en el cual la unidad recolectada debe permanecer en refrigeración a una temperatura entre 2 y 6°C, como cualquier otra unidad de sangre.

La criopreservación requiere la eliminación del exceso de plasma y eritrocitos mediante centrifugación, de suerte que se obtenga un volumen final pequeño del concentrado de

● **Cuadro 45-2**

Factores excluyentes para la donación de sangre de placenta y cordón umbilical

Factores prerrecolección
Antecedente de exposición a, o infección previa con, hepatitis o VIH
Complicaciones durante el parto o la cesárea o antecedente previo de nacimientos de alto riesgo
Embarazo de más de un producto
Problemas placentarios o del cordón umbilical
Producto de peso bajo
Factores posrecolección
Volumen o cantidad de CD34+ inadecuados
Problemas durante el procesamiento de las muestras
Exclusión del donador: al interrogatorio, la madre no tiene ningún factor de riesgo para donación de sangre o falta del consentimiento por escrito de la donación
Resultados positivos en cuanto a infección
Otros problemas

glóbulos blancos. Este último se introduce en una bolsa de criopreservación capaz de soportar temperaturas hasta de -200°C .

Posteriormente se agrega a la bolsa un volumen igual al de la capa de glóbulos blancos obtenida de una mezcla fría hecha a base de 20% de dimetilsulfóxido (DMSO), 20% de albúmina humana y 60% de medio 199. Todo este proceso se realiza en condiciones estériles en el interior de una campana de flujo laminar, con el fin de evitar cualquier riesgo de contaminación bacteriana en la unidad a criopreservar.

La criopreservación se basa en el uso de agentes crioprotectores, como el glicerol y el DMSO, siendo este último el más utilizado. A pesar de que se desconoce su mecanismo de acción, el DMSO vuelve impermeable a la membrana celular, lo cual resulta indispensable para evitar el intercambio de soluciones que se iniciaría al cambiar la osmolaridad tanto intracelular como extracelular por la formación de cristales durante la congelación, lo cual se reflejaría en la destrucción por fractura de los organelos intracelulares que originaría la muerte celular.

El método de criopreservación de las células progenitoras incluye el uso de una cámara de congelación programada, cuyo control se hace por computadora. En esta cámara, el descenso de la temperatura se efectúa por medio de nitrógeno líquido a un ritmo controlado de -1°C por minuto hasta los -60°C y luego -5°C por minuto hasta los -90°C . A continuación, cada unidad se coloca en el tanque de almacenamiento (fig. 45-3, encarte a color), donde permanecerá a una temperatura de -180°C hasta que se solicite para un trasplante.

De igual manera, hay estudios que sugieren que es posible congelar la sangre de cordón umbilical de manera directa a -86°C por un tiempo mínimo de 2 h, es decir, sin un ritmo controlado, y después transferir las células madre a un congelador de nitrógeno líquido sin que éstas pierdan viabilidad.

Puesto que el intercambio de unidades de sangre de cordón umbilical es una práctica que existe, el transporte adecuado es tan importante como la criopreservación con el fin de que no repercuta ni en la calidad ni en la cantidad del material enviado. El traslado tiene que realizarse, aun cuando sea prolongado (en el caso de intercambios transatlánticos), en tanques especiales de transportación, los cuales mantienen temperaturas por debajo de -135°C mediante nitrógeno en fase de vapor, por el tiempo que sea necesario hasta llegar a su destino.

● **Perfil de laboratorio en las unidades de sangre de cordón umbilical**

Además de los estudios serológicos sistemáticos para detectar agentes infecciosos, que incluyen VIH, *Brucella*, hepatitis B y C y sífilis, se realiza la detección de anticuerpos IgM contra citomegalovirus (CMV), los cuales indicarían una infección reciente en el donador por este virus. Debido a la alta incidencia de los anticuerpos IgG anti-CMV en la población en general, éstos no se toman en cuenta para excluir una unidad.

De igual manera, es indispensable determinar el sistema HLA de la unidad. Los antígenos del HLA-A y B pueden estudiarse mediante técnicas de serología. Sin embargo, los alelos del HLA-DR deben ser determinados mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de alta resolución para poder identificar haplotipos discretamente diferentes dentro de un grupo con un determinante antigénico común.

Se consideran como de posible utilización en un trasplante las unidades que posean al menos cuatro de seis antígenos del sistema HLA en común con el receptor. Lo anterior se informa al centro encargado de realizar el trasplante dentro de las primeras 48 h de solicitada una unidad al banco de células de cordón.

Asimismo se debe verificar la negatividad de las unidades en cuanto a hemoglobinopatías y otras enfermedades genéticas, según los antecedentes familiares y el grupo étnico de procedencia. Esto se realiza mediante un interrogatorio a la madre del donador antes de proceder a la recolección de la sangre de cordón y se descarta al donador en caso de cualquier sospecha.

● **Cuantificación de las células progenitoras hematopoyéticas**

El factor principal para valorar que una unidad de sangre de cordón umbilical es adecuada clínicamente para trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas es su contenido celular, de manera específica, el número de células progenitoras que contiene. Éstas representan menos del 1% del recuento total de leucocitos en una unidad de sangre de cordón umbilical. Dado que el análisis de las células CD34+ entra en la categoría de "sucesos raros" durante el proceso de contar su bajo número dentro de una unidad dada, su medición ha representado todo un reto para la creación de un método estandarizado de cuantificación de dichas células. Sumado a lo anterior, la sangre de cordón umbilical supone problemas adicionales, que incluyen la presencia de un número variable

de glóbulos rojos nucleados, lo que puede dar origen a una sobrestimación del recuento total de leucocitos, además de la edad de las muestras, que por lo general es mayor de 24 h. Asimismo, de manera potencial un aumento de la apoptosis o muerte celular y de los detritos pueden complicar el análisis.

La enumeración de las células CD34+ se realiza predominantemente por medio de procedimientos de citometría de flujo. La guía publicada por la *International Society for Hematotherapy and Graft Engineering* (ISHAGE) contiene los estándares para la medición de células CD34+ por citometría de flujo.

● Descongelación y reinfusión de las células hematoprogenitoras

Se desconoce cuánto tiempo es posible mantener viables las células madre en condiciones de criopreservación. Sin embargo, los primeros métodos experimentales utilizados para la criopreservación de células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical indican que pueden ser viables por más de 10 años.

Una unidad de células progenitoras hematopoyéticas que fue criopreservada y va a ser utilizada para un trasplante debe descongelarse y reinfundirse lo antes posible, ya que las células pierden con rapidez su viabilidad después de ser criopreservadas y descongeladas, por lo cual la descongelación y la infusión deben hacerse prácticamente al lado de la cama del paciente (fig. 45-4, encarte a color).

La descongelación para la reinfusión de células madre puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los dos métodos existentes, ambos con una gran eficacia: un baño de agua o un método automatizado en seco, a una temperatura no mayor de 38°C. Ambos métodos requieren el mismo tiempo y son fáciles de realizar. El método en seco disminuye el riesgo de contaminación bacteriana de producto celular.

Por otro lado, se observan efectos secundarios después de la infusión de DMSO, sobre todo en receptores con un peso menor de 25 kg, en los cuales la dosis de DMSO es mayor de 1 g/kg de peso. Estos efectos adversos incluyen convulsiones, hipervolemia, paro cardíaco, náuseas, vómito, escalofríos y malestar abdominal.

Por fortuna, es posible evitar la toxicidad que acompaña a la infusión de células madre removiendo el DMSO, sobre todo en pacientes pediátricos. Lo anterior se realiza mediante un lavado en el que se mezcla la unidad descongelada con una solución al 5% de albúmina y dextrán en volúmenes iguales; se centrifuga la mezcla, y se le elimina el sobrenadante.

Hay otro inconveniente que presenta el DMSO cuando no se encuentra a temperatura de congelación: el alto gradiente osmolar que enfrentan las células a causa del DMSO al ser descongeladas e infundidas, que causa muerte celular y reduce por tanto la dosis celular infundida.

● Conclusiones

La sangre de cordón umbilical ha demostrado ser una fuente útil para la reconstitución medular con células progenitoras hematopoyéticas alogénicas. Se calcula que a la fecha se han

llevado a cabo cerca de 10 000 trasplantes de sangre de cordón umbilical en el mundo.

Las dos principales variables que determinan la supervivencia a largo plazo del receptor de sangre de cordón umbilical son la dosis de hematoprogenitoras infundidas y el grado de compatibilidad en los antígenos del sistema HLA.

Hay proyectos cuyo propósito es aumentar el número de células madre a fin de acelerar la velocidad del injerto y reducir las complicaciones durante el trasplante, mejorar la recuperación inmune postrasplante y usar la sangre de cordón como fuente de células madre para otros tejidos, como hueso, hígado, nervio y músculo. Esta última aplicación se basa en el hecho de que estas células tienen la capacidad de la transdiferenciación o plasticidad, término que se refiere a que las células madre son capaces de transformarse en tipos de tejidos distintos del cual derivaron. Por ejemplo, se ha demostrado que las células madre neuronales pueden diferenciarse en células hematopoyéticas, y que las células madre hematopoyéticas pueden dar origen a células musculares y viceversa. El objetivo final sería controlar la plasticidad celular y después multiplicar las células madre, lo que se traduciría en una fuente eterna de sangre o sus componentes para tratamientos específicos.

Varios equipos de investigadores están explorando estrategias para ayudar a pacientes que aún no se han beneficiado con esta fuente de células madre, como los pacientes con enfermedades genéticas y otras neoplasias malignas distintas a la leucemia, incluidos tumores sólidos.

Es también probable que el trasplante de células madre de cordón umbilical ayude a resolver un problema importante: sólo 30% de los 10 a 2 000 pacientes que requieren un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Estados Unidos cuenta con un donador emparentado compatible, y sólo 20% de los individuos restantes encontrará un donador sin parentesco, aun cuando haya registros de donadores de médula ósea, como el Programa Nacional de Registro de Donadores de Médula Ósea (NMDR, *National Marrow Donor Registry*), que actualmente cuenta con casi 7 millones de donadores registrados; en este mismo registro, están también disponibles más de 55 000 unidades de sangre de cordón umbilical. Si bien no hay datos estadísticos definitivos en México, las cifras anteriores dan idea de la importancia de contar con un banco de células de cordón umbilical en los países en desarrollo, como es el caso en México.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballen KK, Barker JN, Stewart SK et al.** Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008;14:356-363.
- Brando B et al.** Cytofluorometric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. *Cytometry*, 2000;42:327-346.
- Rogers GC, McKenna DH, Schierman T, et al.** Umbilical Cord Blood banking. En: Broxmeyer HE (ed.) *Cord Blood. Biology, Immunology, and Clinical Transplantation*. Maryland: AABB Press, 2004;219-257.
- Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD et al.** Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord

blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*, 1989;321:1174-1178.

Gluckman E, Rocha V et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med*, 1997;337:373-381.

Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol*, 2000;28:1197-1205.

Kurtzberg J, Laughlin M et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med*, 1996;335:157-166.

Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med*, 1998;339:1565-1577.

Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol*, 2006;67:398-404.

Sistema HLA y su importancia en hematología

46

Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Definición y función del complejo mayor (principal) de histocompatibilidad

Para entender las enfermedades hematológicas es importante comprender los fenómenos básicos de compatibilidad tisular y conocer las funciones del grupo de genes denominado complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y sus productos: los antígenos leucocitarios humanos, que constituyen el sistema HLA (*human leucocyte antigens*), el más polimorfo que se conoce en los seres humanos. Hay dos clases de moléculas HLA: las de clase I, formadas por los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C, y las de clase II, que incluyen los antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP.

La función habitual del sistema HLA consiste en reconocer péptidos y presentarlos en la superficie de las células presentadoras de antígenos (*antigen presenting cells*, APC, en inglés), como los macrófagos, para que las células T los examinen y se establezca la distinción entre los antígenos propios y los extraños por medio del receptor de la célula T. Los antígenos del sistema HLA, debido a su polimorfismo, constituyen a su vez antígenos capaces de estimular una respuesta inmune muy poderosa. Las moléculas HLA de la clase I se conocen como antígenos clásicos de trasplante, ya que fueron las primeras en ser descubiertas durante el estudio de la respuesta a un injerto. No obstante, las moléculas de la clase II, descubiertas posteriormente, son las de mayor importancia para asegurar una adecuada histocompatibilidad y supervivencia del injerto.

Hay diferentes estudios de inmunogenética que verifican la identidad tisular en los diversos trasplantes. Estos estudios pueden ser serológicos, como el de microlinfocitotoxicidad; genotípicos, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR, en inglés), o consistir en técnicas de cultivo celular, como el cultivo mixto de linfocitos.

En conclusión, la adecuada histocompatibilidad entre receptor y donador establecida a través del estudio de los antígenos del sistema HLA es esencial para garantizar el establecimiento y la larga duración del aloinjerto y la óptima supervivencia del receptor.

● Sistema hla y la respuesta inmune normal

La función básica del sistema inmune en los seres humanos incluye la generación de respuestas a diferentes tipos de organismos, como las bacterias y los virus. La suma de todas estas respuestas representa el *repertorio* del sistema inmune, el cual puede analizarse en términos de los dos tipos básicos de respuestas: la humoral, que implica la activación de los linfocitos B, con la consiguiente formación de anticuerpos, y la celular, que incluye la activación y las respuestas efectoras de citotoxicidad específica, que resultan en la destrucción de la célula blanco por el linfocito T citotóxico (Tc). La activación de los dos tipos de células, T y B, depende de la acción de otro linfocito T, el T cooperador (*helper*, Th). Por lo general, el linfocito Th se activa al fijar varios determinantes antigénicos presentes sobre las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos, lo que inicia la respuesta inmune normal.

La regulación de esta red del sistema inmune se lleva a cabo a través de moléculas codificadas por los genes de un complejo localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Este complejo contiene más de 200 genes y se denomina complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Los genes del CMH participan en el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T en un proceso que incluye el reconocimiento de determinantes antigénicos extraños en unión con antígenos propios; estos antígenos propios son las moléculas del sistema HLA codificadas por el CMH. Este fenómeno en el cual se reconoce al antígeno únicamente si está unido a las moléculas HLA del propio individuo, se conoce como “restricción en el reconocimiento de antígenos”. Dicha restricción permite al sistema inmune responder a antígenos extraños, al mismo tiempo que reconoce activamente y no responde a los antígenos propios del individuo, fenómeno denominado “tolerancia”.

Las moléculas producidas por los genes del CMH constituyen el sistema de antígenos leucocitarios humanos o HLA (*human leucocyte antigens*). Como se mencionó, existen dos tipos de moléculas en este sistema: las de la clase I, denominadas HLA-A, HLA-B y HLA-C, y las moléculas de

la clase II, HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Las moléculas son estructuralmente y funcionalmente distintas. Todas son glicoproteínas muy polimórfitas que evolucionaron a partir de la familia de las inmunoglobulinas en un periodo de miles de años. Cada célula del organismo posee en su superficie entre 100 000 y 300 000 moléculas HLA cargadas con péptidos endógenos (clase I) o exógenos (clase II) que pueden ser reconocidos por el receptor de la célula T e iniciar una respuesta inmune.

Los antígenos de la clase I se expresan en la superficie de todas las células nucleadas del organismo y participan principalmente en la regulación de las respuestas de las células T a las infecciones virales, de manera que los linfocitos T citotóxicos destruyen las células infectadas por virus al reconocer los antígenos virales unidos a los antígenos de la clase I del propio individuo. Los glóbulos rojos carecen de antígenos HLA, pero existe un sistema, el Bg, que consiste de remanentes de estas moléculas en la superficie del eritrocito.

En contraste, los antígenos de la clase II se localizan primordialmente en los linfocitos B, macrófagos, monocitos, células dendríticas y células endoteliales y son importantes en el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T cooperadores. Esto se debe a que los determinantes antigénicos de organismos extraños, como las bacterias, son procesados y expresados en la membrana de células presentadoras de antígenos, como el macrófago, en unión con moléculas de la clase II del sistema HLA, formando un complejo que es reconocido por el receptor del linfocito T cooperador (*helper*, Th). De lo anterior se deduce que en una respuesta inmune normal las células T reconocen antígenos extraños sólo cuando están unidos con moléculas de la clase II del sistema HLA, es decir, existe una restricción en el reconocimiento del antígeno. El tipo de respuesta inmune será determinado por el tipo de antígenos, por ejemplo bacterianos o virales.

● Sistema HLA y la histocompatibilidad en los trasplantes

Lo anterior describe de manera simplificada la función biológica de las moléculas del sistema HLA, que es la presentación de antígenos a las células T. Sin embargo, las moléculas del sistema HLA actúan a su vez como antígenos debido al extenso polimorfismo que las caracteriza y constituyen, después del sistema ABO de los eritrocitos, la mayor barrera para la práctica del trasplante en los seres humanos. De hecho, estos antígenos fueron descubiertos como resultado de la investigación efectuada para entender el alotrasplante en seres humanos y animales, por lo que también se les denomina antígenos de histocompatibilidad. Hay seis grupos mayores de antígenos HLA, que son: HLA-A, HLA-B, HLA-C (clase I), HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP (clase II). El número de combinaciones posibles entre los alelos de cada uno de esos antígenos es de más de 80 000 millones, de lo que se deduce que encontrar un donador idéntico aparte de los hermanos biológicos del receptor es una labor en extremo difícil, razón por la cual se han establecido registros nacionales e internacionales de donadores potenciales ya tipificados en

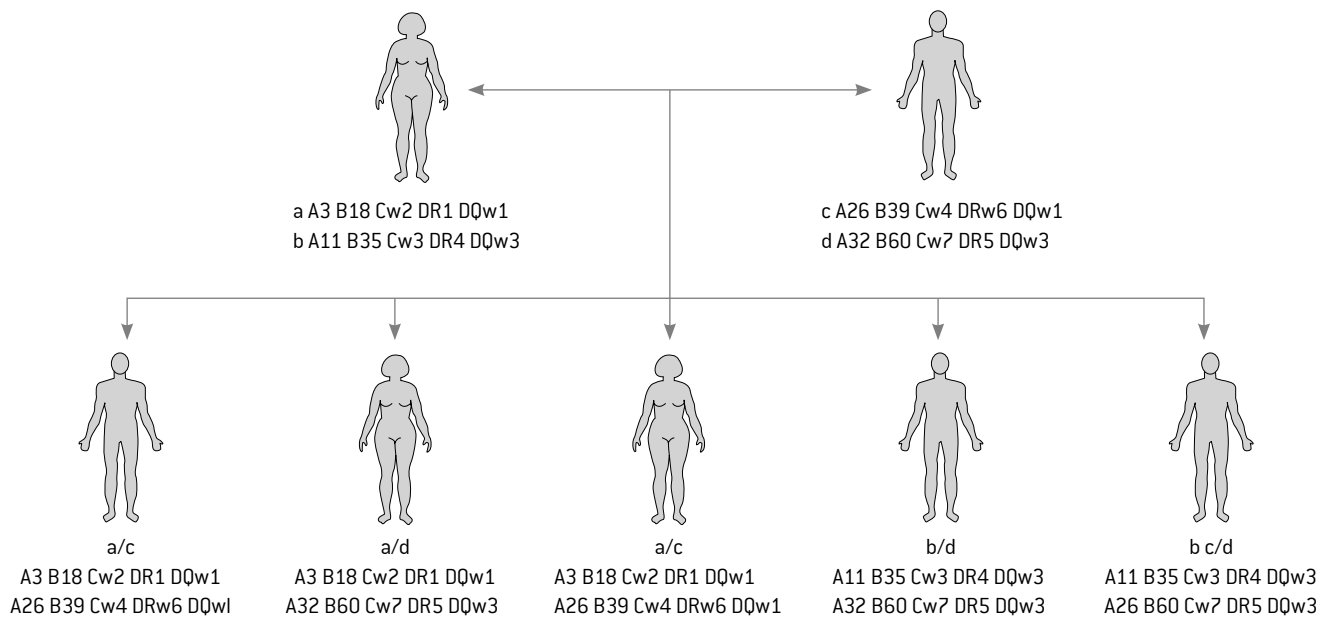
cuanto al sistema HLA; de éstos, el Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (IBMTR, *International Bone Marrow Transplant Registry*) es el más importante.

Las moléculas del sistema HLA son, después del sistema ABO, la mayor barrera para la realización de trasplantes en los seres humanos. Debido a su gran cercanía física en el cromosoma 6, los genes del sistema HLA casi siempre se heredan de padres a hijos en conjunto, como un bloque, aunque existe 2% de posibilidades o menos de que no sea así, lo que se conoce como la "fracción de recombinación" del CMH. Cada bloque heredado de cada uno de los padres se llama haplotipo, y la suma de ambos haplotipos constituye el genotipo HLA (fig. 46-1). Como la herencia del sistema HLA sigue las leyes mendelianas, la posibilidad de que dos hermanos sean idénticos en cuanto al HLA es del 25%. Los genes del CMH se heredan como rasgos mendelianos simples y expresan de manera codominante, es decir, todos los antígenos heredados de ambos padres son expresados. Por otra parte, la mayoría de los individuos es heterocigota para cada locus del sistema HLA, por lo que en general existen dos antígenos en cada locus, por ejemplo HLA-B6 y HLA-B8. Cada antígeno HLA tiene múltiples alelos, o formas alternativas o variantes.

En un trasplante entre individuos incompatibles en cuanto al sistema HLA, las células T, que son naturalmente seleccionadas en el timo para reconocer moléculas HLA propias, son confrontadas con moléculas HLA extrañas que las activan e inducen a responder en gran número, iniciándose un ataque contra el injerto que puede originar su destrucción. En pacientes con enfermedades hematológicas sometidos a un trasplante de médula ósea o de células progenitoras de sangre periférica, incluso pequeñas disparidades en el sistema HLA pueden originar una respuesta de parte del injerto, que contiene linfocitos T viables, dirigida contra los tejidos del receptor, el cual debido a su inmunosupresión es incapaz de evitar la proliferación de dichas células. Este trastorno se conoce como enfermedad de injerto contra hospedador (*graft versus host disease*, GVHD, por sus siglas en inglés) y es una de las complicaciones más frecuentes y difíciles de tratar en los trasplantes en hematología.

● Estudios de compatibilidad tisular

La tipificación de los antígenos del sistema HLA para determinar la compatibilidad entre el receptor y sus posibles donadores se puede llevar a cabo mediante diversos métodos de laboratorio, de los cuales el original es el estudio serológico de microlinfocitotoxicidad. En éste, los linfocitos purificados del receptor y de los donadores potenciales se depositan en microplacas que contienen antisueros de especificidades HLA conocidas y disponibles comercialmente dirigidos contra los antígenos de la clase I o II. En la actualidad, el método más preciso de tipificación es el de genotipificación, basado en el análisis del DNA mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Este método es de alta resolución, es decir, identifica incluso las más pequeñas diferencias entre los antígenos HLA y resulta más útil cuando



● **Figura 46-1**

Herencia de los antígenos del sistema HLA. Cada padre tiene dos haplotipos: los paternos se designan "a y b" y los maternos "c y d". Cada hijo hereda un haplotipo de cada progenitor y la suma de ambos constituye el genotipo.

el trasplante será entre individuos sin parentesco. En el caso de individuos emparentados se puede suponer la identidad genotípica cuando se ha demostrado la identidad mediante el estudio serológico, aunque es necesario aclarar que esto no aplica al trasplante hematológico, en donde es siempre necesario asegurar la histocompatibilidad por medio del estudio de alta resolución.

Por último, el cultivo mixto de linfocitos constituye una forma confiable de estudiar la presencia de disparidades en antígenos de compatibilidad tisular que no es posible estudiar por otros métodos. Este estudio explora incompatibilidades entre antígenos para los cuales no se dispone de un método sencillo o que ni siquiera es posible identificar, y mide el efecto biológico de múltiples proteínas implicadas en la respuesta inmune. La respuesta en el cultivo mixto de linfocitos constituye una medida *in vitro* de la respuesta *in vivo* a un injerto; este estudio ha caído, sin embargo, en desuso, debido al gran avance que representa la tipificación por secuenciación de DNA por medio de la PCR.

En resumen, es de primordial importancia establecer la compatibilidad en los antígenos del sistema HLA para asegurar el buen resultado de los diferentes trasplantes, con excepción

de los de córnea y hueso, que carecen de antígenos HLA o tienen un muy bajo nivel de expresión de éstos. Por último, hay métodos precisos a base de diferentes tecnologías que permiten determinar qué antígenos se encuentran presentes en el receptor y su donador potencial, con el fin de seleccionar el mayor grado de histocompatibilidad y de esta manera lograr una función óptima del injerto y una larga supervivencia del receptor.

BIBLIOGRAFÍA

- Huston DP.** The biology of the immune system. JAMA, 1997;278:1804-1184.
- Klein J, Sato A.** The HLA system. First of two parts. N Engl J Med, 2000;343:702-709.
- Klein J, Sato A.** The HLA system. Second of two parts. N Engl J Med, 2000;343:782-786.
- Sullivan KA, Kipps TJ.** Human leukocyte and platelet antigens. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams' Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;2137-2150.
- Van Buskirk AM, Pidwell DJ, Adams PW, Orosz CG.** Transplantation immunology. JAMA, 1997;278:1993-1999.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

47

Dr. David Gómez Almaguer • Dr. José Carlos Jaime Pérez

● Introducción

Cuando la médula ósea es incapaz de producir de manera adecuada las células sanguíneas y los tratamientos comunes son incapaces de corregir el problema, se requiere entonces un trasplante que restituya las células hematopoyéticas, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Las células hematopoyéticas (CH) pluripotenciales (células madre, progenitoras o troncales) son capaces de restablecer de manera duradera la inmunohematopoyesis después de terapia mieloablativa. Al trasplante de estas células se le conocía hasta hace pocos años como trasplante de médula ósea, debido a que para obtener células hematopoyéticas era indispensable puncionar el hueso de las crestas ilíacas anterior y posterior, llegar a la médula ósea y obtener el tejido hematopoyético. Aunque esta técnica se sigue utilizando por excepción, gradualmente ha sido sustituida por la obtención de células hematopoyéticas de la sangre periférica, o bien de la sangre contenida en el cordón umbilical y la placenta. Por lo anterior, al trasplante de médula ósea en la actualidad se prefiere llamarlo trasplante de células hematopoyéticas (TCH) y agregar sólo el origen de éstas, es decir, médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. El cordón umbilical es rico en células hematopoyéticas, por lo que se han creado bancos de sangre de cordón para contar con una fuente de células que trasplantar en enfermos que no cuentan con un donador en su familia. Estas células se obtienen mediante la punción del cordón umbilical en el momento del parto o la cesárea y por lo regular se obtienen 50 a 100 ml de sangre que se procesan, estudian y congelan en nitrógeno líquido para su uso subsiguiente.

Entonces, en la actualidad el trasplante más utilizado es el de células hematopoyéticas obtenidas de la sangre periférica. En este tipo de trasplante, estas células se obtienen de la sangre previa estimulación mediante administración subcutánea de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, siglas en inglés de *granulocyte colony stimulating factor*). Este medicamento, obtenido por recombinación en bacterias, principalmente *E. coli*, aumenta en hasta 10 veces la producción y circulación hacia la sangre periférica de las células hematopoyéticas, con lo que se optimiza la extracción de éstas mediante hemoféresis automatizada con un procesador celu-

lar o máquina de aféresis, que de manera selectiva retira la capa de células mononucleares enriquecida con las CH.

● Tipos de trasplante

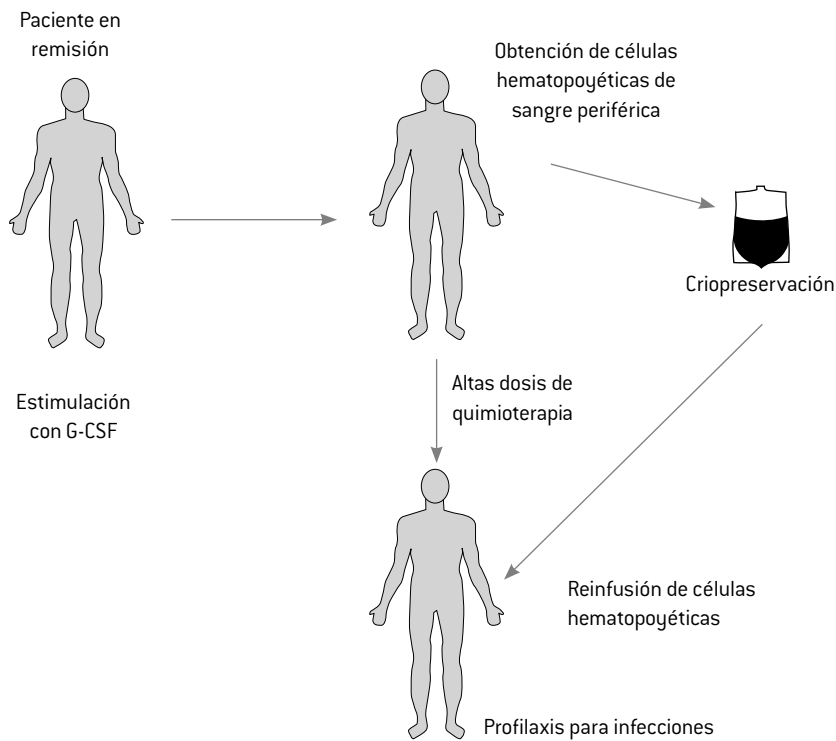
Los trasplantes se clasifican según el origen de las células hematopoyéticas en:

- Autólogo: cuando las células provienen del mismo enfermo.
- Alogénico: cuando las células provienen de otro individuo.
- Singénico: cuando las células provienen de un gemelo idéntico.

Los trasplantes autólogos se utilizan cuando el tratamiento requiere quimioterapia a dosis muy altas para destruir o disminuir al máximo la enfermedad de la médula ósea. Estos trasplantes también se conocen como autotrasplantes, ya que el enfermo es estimulado para que produzca una gran cantidad de progenitores hematopoyéticos que se retiran mediante leucoféresis (fig. 47-1).

Las células hematopoyéticas obtenidas de esta manera son congeladas o refrigeradas y se procede a administrar dosis altas de fármacos mieloablativos. Este tratamiento destruye las células malignas al máximo, pero también destruye las células normales de la médula ósea, aunque el enfermo no muere debido a la aplasia medular resultante, ya que es “rescatado” por sus propias células hematopoyéticas, que le son transfundidas al término de la quimioterapia. Este tipo de trasplantes es útil en algunas neoplasias sólidas, mieloma múltiple, linfomas, y en menor grado, en las leucemias. Hay pruebas firmes de que esta modalidad de trasplante es útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso diseminado o la esclerosis múltiple, entre otras.

Los trasplantes alogénicos requieren de la obtención de células a partir de un donador sano, o bien de sangre del cordón umbilical. En este caso interesa no sólo el efecto de la quimioterapia a dosis altas, sino también el hecho de que los linfocitos del donador pueden atacar a la médula ósea residual del enfermo y a la misma enfermedad, lo que se co-



● **Figura 47-1**
Autotrasplante. G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

noce como efecto del injerto contra el tumor. Por ejemplo, si el enfermo sufre de leucemia, la quimioterapia destruye casi todas las células malignas, pero rara vez esto se hace de manera completa, por lo que los linfocitos del donador llevan a cabo la destrucción final del tejido enfermo del receptor completando así la curación por medio del efecto injerto contra leucemia. Por ello, este tipo de trasplante da mejores resultados si el enfermo sufre de una enfermedad resistente a la quimioterapia, como suele ser el caso de leucemias en recaída o de alto riesgo (fig. 47-2).

Los trasplantes alogénicos tienen la desventaja de que se requiere una compatibilidad especial para realizarlos. Curiosamente, aunque deseable, no es indispensable la compatibilidad de los grupos sanguíneos entre el donador y el receptor, la compatibilidad que interesa es la del grupo de antígenos codificados por el grupo de genes denominado complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que regula la síntesis de los antígenos leucocitarios humanos o HLA (siglas en inglés de *human leucocyte antigens*). Los genes de este complejo se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 y codifican dos clases de antígenos: los de la clase I, denominados HLA-A, HLA-B y HLA-C, y los de la clase II, llamados HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, por lo que es de interés estudiar seis antígenos en total (tres de la clase I y tres de la clase II). A causa de que el número de combinaciones posibles entre los alelos de estos antígenos es prácticamente infinito, salvo los hermanos del paciente, resulta difícil contar con donadores. Cada hermano tiene una probabilidad del 25% de compar-

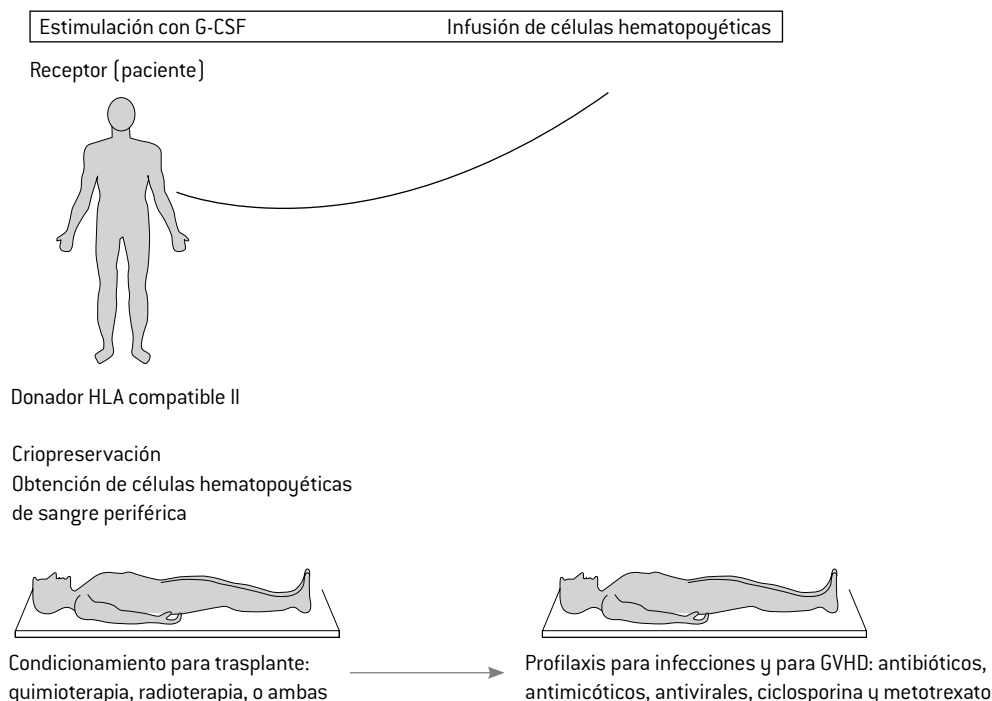
tir los mismos antígenos HLA, que se heredan como rasgos mendelianos simples.

Las indicaciones terapéuticas del trasplante de células hematopoyéticas se pueden resumir en las siguientes tres generalizaciones y de manera más específica en el cuadro 47-1:

- Restituir la hematopoyesis, después de la quimioterapia o radiación corporal total, utilizada en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas.
- Establecer una reacción de injerto contra leucemia.
- Reemplazar el tejido hematológico o inmune enfermo.

Métodos para el trasplante autólogo

En el caso de los trasplantes autólogos, el mismo enfermo es el proveedor de las células hematopoyéticas. Por lo general, el paciente se encuentra en remisión completa o parcial de su enfermedad, aunque esto no es un requisito absoluto. El individuo es estimulado durante cinco días con G-CSF, lo cual produce leucocitosis granulocítica, además de aumento en el número de las células hematopoyéticas circulantes. En el quinto y sexto días, mediante leucoféresis, se extraen las células progenitoras en una cantidad mínima ideal de 2.5 millones/kg de peso corporal del paciente; se cuantifican por citometría de flujo y se determina el porcentaje de células mononucleares recolectadas que expresan sobre su superficie el antígeno de diferenciación (CD) CD34 y que se denominan células CD34+. En el proceso se trata de obtener la mayor



● **Figura 47-2**

Trasplante alogénico. G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos. GVHD: enfermedad de injerto contra hospedador. HLA: antígenos leucocitarios humanos.

● **Cuadro 47-1**

Indicaciones generales del trasplante de células hematopoyéticas

Trasplante alogénico
Neoplasias hematológicas: leucemias agudas, leucemias crónicas, mieloma
Neoplasias sólidas: linfomas no Hodgkin
Anemia aplásica: primaria o secundaria
Síndromes mielodisplásicos
Enfermedades genéticas diversas: anemia de Fanconi, osteopetrosis, histiocitosis
Anemias hemolíticas hereditarias: drepanocitosis, diseritropoyesis congénita, talasemia
Enfermedades autoinmunes selectas
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), aplasia pura de serie roja congénita
Inmunodeficiencia combinada grave, Wiskot-Aldrich, linfocitosis eritrofagocítica
Enfermedades hereditarias por almacenamiento, enfermedad de Glanzmann
Trasplante autólogo
Neoplasias hematológicas: leucemias agudas, leucemia linfocítica crónica, mieloma
Neoplasias sólidas: enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, neuroblastoma
Tumores sólidos pediátricos y cáncer testicular
Enfermedades autoinmunes selectas
Amiloidosis

cantidad posible de éstas, ya que un número grande permite una recuperación rápida y predecible de la hematopoyesis. En condiciones óptimas, la dosis de células CD34+ debe ser $\geq 2.5 \times 10^6/\text{kg}$ del receptor, aunque dosis de $0.75 \times 10^6/\text{kg}$ se han trasplantado con buenos resultados. Las células CD34+ pueden refrigerarse a una temperatura entre 1 y 4°C, si se van a utilizar en los tres a cuatro días siguientes a su extracción. Cuando el trasplante se va a realizar posteriormente, las células se conservan por criopreservación en nitrógeno líquido.

Una vez que se cuenta con las células hematopoyéticas, se procede a la quimioterapia a dosis altas y subletales con el fin de destruir la médula ósea y en consecuencia la enfermedad del paciente, quien después será rescatado de esta aplasia ya trógena con sus propios progenitores hematopoyéticos.

Realizado por un equipo médico experimentado y en condiciones óptimas, la recuperación postrasplante de la hematopoyesis tarda alrededor de 15 días, tiempo en que los neutrófilos llegan a un número superior a los 500/ μl y las plaquetas alcanzan una cifra mayor a las 20 000/ μl . Reunidas estas dos condiciones se puede hablar de un injerto exitoso. Por razones obvias, en el autotrasplante no existe la enfermedad de injerto contra hospedador.

Métodos para el trasplante alogénico

En este tipo de trasplante se cuenta con un donador sano, generalmente un hermano, cuyos antígenos del sistema HLA son idénticos a los del paciente, si bien es posible utilizar con los mismos buenos resultados otros donadores sin parentesco,

siempre y cuando haya identidad hística entre los antígenos del sistema HLA. En ninguno de los casos es indispensable que haya compatibilidad entre los antígenos de grupo sanguíneo del sistema ABO, aunque dicha compatibilidad es altamente deseable. En el trasplante alogénico, también se estimula o moviliza al donador con G-CSF para aumentar la cantidad de las células hematopoyéticas circulantes, lo cual se logra después de cinco días. Durante los días 5 y 6 se lleva a cabo la recolección de las células hematopoyéticas del donador mediante leucoféresis de larga duración (4 a 5 h) y alto volumen (18 L de sangre procesada), con lo cual generalmente se obtienen tres a seis millones de células CD34+/kg de peso del paciente, suficientes para lograr el éxito en gran parte de los trasplantes.

Al enfermo se le prepara para recibir las células hematopoyéticas con quimioterapia o radioterapia a dosis altas con el propósito de inhibir su capacidad de rechazo inmune, así como destruir la médula ósea enferma o la neoplasia que la afecta. Una vez que el enfermo recibe este “régimen de acondicionamiento”, durante los días -7 a -1, se le infunden las células del donador de modo similar a una transfusión sanguínea o por un catéter venoso central, en el llamado día cero.

Para evitar las infecciones se usan de manera profiláctica antibióticos, antimicóticos y antivirales. De igual manera, con el propósito de evitar que las células del donador sean rechazadas, se utiliza la inmunoprofilaxis con ciclosporina y metotrexato (régimen inmunosupresor), medicamentos que a su vez protegen al enfermo de los linfocitos T del donador que pueden “desconocer” al hospedador y atacar hígado, piel e intestino, en un fenómeno que se conoce como enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, siglas en inglés de *graft versus host disease*) aguda o crónica, que puede ser leve y controlable o grave y mortal.

Hasta hace poco, este tipo de trasplante se consideraba como de alto riesgo y alto costo, por lo que su uso, con algunas excepciones, resultaba prohibitivo. Sin embargo, en Estados Unidos e Israel se diseñó una nueva técnica de trasplante que utiliza quimioterapia menos intensiva pero capaz de inmunosuprimir al receptor para que no rechace las células trasplantadas. A esta modalidad de trasplante se le denomina de intensidad reducida, o “no mieloablativo”, mismo que ha sido extensamente estudiado y difundido por investigadores mexicanos. Así, mediante la combinación de la quimioterapia y el efecto del injerto contra tumor o enfermedad, se erradica el padecimiento de manera gradual. Este tipo de trasplante es factible y en ocasiones superior al trasplante ordinario, tóxico y complicado.

● Complicaciones del trasplante de células hematopoyéticas

Efectos tóxicos no hematológicos del régimen de acondicionamiento

- Tempranos: alopecia, náuseas y vómito, mucositis bucofaríngea, diarrea, enfermedad venooclusiva hepática, convulsiones, pericarditis, miocardiopatía, neumonitis

intersticial, cistitis hemorrágica, exantema cutáneo o hiperpigmentación, o ambos.

- Tardíos: hipotiroidismo, esterilidad, trastornos del crecimiento, mucosas bucal y ocular secas, cataratas, osteopenia, osteoporosis y segundas neoplasias.

Fracaso del injerto o rechazo

Primario o secundario en < 5% de trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) aguda, factores de riesgo

- Disparidad HLA entre donador y receptor.
- Donador sin parentesco.
- Edad avanzada del receptor, del donador, o de ambos.
- Alosensibilización del donador a antígenos HLA por embarazo o transfusión.
- Géneros diferentes en el par donador/receptor.
- Injerto no purgado de linfocitos T.
- Dificultad para cumplir con el régimen de inmunosupresión.

La enfermedad de injerto contra huésped aguda ocurre en 40% de los trasplantes, en que el donador está emparentado y en 80% de los que entrañan donadores sin parentesco.

Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) crónica: manifestaciones

Esclerodermia, liquen plano, reacción liquenoide bucal o genital, síndrome seco con queratoconjuntivitis seca y periodontitis, trastornos de la motilidad del tubo digestivo principalmente del esófago, malabsorción, pérdida de peso, infecciones recurrentes, miositis.

La GVHD crónica ocurre en el 50% de TCH alogénicos sin parentesco.

Complicaciones del régimen inmunosupresor

Osteoporosis; necrosis avascular de la cadera o el hombro; hipertensión arterial; diabetes mellitus; hiperlipidemia; aterosclerosis prematura; insuficiencia renal; infecciones bacterianas, virales y por oportunistas; miopatías; segundas enfermedades malignas, como linfomas; depresión; obesidad; hirsutismo; acné; estrías cutáneas.

Mortalidad a 12 meses

Es del 20 al 30% en el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) cuando el donador es un hermano HLA-idéntico y hasta de 50% en el TCH de donador sin parentesco o no relacionado. La recaída sucede por lo general en los primeros dos años después del trasplante; en la leucemia aguda ocurre en el 25% de los casos.

En el TCH autólogo existe el riesgo de que aparezcan síndrome mielodisplásico y leucemia mieloblástica aguda

(SMD/LMA), trastornos linfoproliferativos y tumores sólidos.

Seguimiento de pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas

Los pacientes que reciben un trasplante de células hematopoyéticas (TCH) y sobreviven 10 o más años tienen una inmunidad casi normal, pero durante los primeros cinco años sufren de hipogammaglobulinemia persistente, trastornos en la inmunidad celular e hipoesplenismo. En los primeros dos años, son frecuentes las infecciones sinobronquiales, así como la reactivación del virus varicela-zoster y el citomegalovirus hasta en el 50% de los sobrevivientes.

Aunque los pacientes son inmunocompetentes a los dos años del TCH, los títulos de anticuerpo generados por vacunación previa declinan durante los primeros cuatro años. No se deben administrar vacunas durante el periodo de inmunoprofilaxis, ni a los pacientes con enfermedad de injerto contra hospedador activa. Las vacunas con virus vivos están contraindicadas.

Las recomendaciones de seguimiento pueden resumirse en: vigilancia semanal los primeros tres meses, seguimiento trimestral de la GVHD crónica; examen dental cada seis meses; examen físico completo anual, que incluya examen de la próstata y antígeno prostático específico, examen de mama y mamografía, Papanicolaou, búsqueda de melanoma y de cáncer colorrectal, examen oftalmológico, BH, parámetros sanguíneos, pruebas de función tiroidea y hepática, colesterol sérico, radiografía de tórax y densitometría ósea.

La simplificación del trasplante con esquemas no mieloablativos lo ha hecho accesible a pacientes de países con menos recursos disponibles para la atención de la salud, ya que el costo puede ser de 20 000 dólares estadounidenses en las instituciones públicas de salud y un poco mayor en las instituciones de medicina privada, cantidad mucho menos alta que los 200 000 a 300 000 dólares que regularmente alcanza en Estados Unidos.

La aplicación del TCH con esquemas no mieloablativos al tratamiento de un número cada vez mayor de procesos patológicos benignos, en particular los de origen autoinmune, dará como resultado una mayor experiencia, que aumentará la proporción de buenos resultados. Lo anterior hace prever la gran importancia que el TCH alcanzará en este grupo de padecimientos cuya incidencia está a la alza.

Una estrategia que ha resultado de gran utilidad para enfrentar la falta de donadores compatibles, consecuencia del

polimorfismo extremo del sistema HLA, ha sido la creación del Registro Internacional de Donadores sin Parentesco (*International Unrelated Donor Registry*, o IUDR por sus siglas en inglés), que cuenta actualmente con más de siete millones de donadores registrados con la información correspondiente de sus antígenos HLA. De esta manera, los médicos de un hospital que cuente con el número de registro como centro internacional de trasplante pueden hacer la búsqueda consultando el sitio en Internet del IUDR, cuyo sistema lleva a cabo la búsqueda automatizada en sus bases de datos e informa si hay o no un donador y su grado de compatibilidad, por ejemplo de seis antígenos (total), cinco o menos (parcial), así como las opciones disponibles. Como la mayoría de los donadores registrados son de origen caucásico se puede encontrar un donador satisfactorio para este grupo hasta en 80% de los casos; el porcentaje es menor para los demás grupos étnicos, según su número proporcional en el registro. A medida que la participación en este registro crezca, aumentarán las oportunidades de encontrar un donador adecuado para un número creciente de pacientes de cualquier origen étnico.

BIBLIOGRAFÍA

- Cohena Y, Nagler A.** Hematopoietic stem-cell transplantation using umbilical-cord blood. *Leuk Lymphoma*, 2003;44:1287-1299.
- Gómez AD, Ruiz AGJ, Ruiz AA et al.** Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transp*, 2000;25:131-133.
- Gómez AD.** The simplification of the SCT procedures in developing countries has resulted in cost-lowering and availability to more patients. *Int J Hematol*, 2002;76(Suppl. I):380-382.
- Kai S, Hara H.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Therap Apher Dial*, 2003;7:285-291.
- Leger CS, Nevill TJ.** Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *CMAJ*, 2004;170:1569-1577.
- Nash RA.** Hematopoietic stem cell transplantation. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.) *Wintrobe's Clinical hematology*. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;883.
- Negrin RS, Blume KG.** Principles of hematopoietic cell transplantation. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.) *Williams Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;301-322.
- Ruiz AGJ, Gómez AD, Ruiz AA et al.** Results of an outpatient-based stem cell allotransplant program using non-myeloablative conditioning regimens. *Am J Hematol*, 2001;66:241-244.

Principios de inmunología aplicados a la hematología

48

Dr. Mario César Salinas Carmona

● Sistema inmune

La respuesta inmune puede ser adquirida o adaptativa y también innata; la adquirida es específica e incluye la respuesta humoral o de anticuerpos y la celular es mediada por linfocitos T. En cambio, la innata es inespecífica.

El sistema inmune es un complejo de órganos, tejidos, células, genes y moléculas de cuyo funcionamiento correcto depende la salud y la vida de los seres humanos. Gran parte de las células y las moléculas relacionadas con dicho sistema circula por la sangre venosa y arterial, de modo que cualquier alteración de estos componentes se refleja en trastornos hematológicos.

El sistema inmune incluye los órganos primarios o centrales que son el timo y la médula ósea y también los órganos periféricos o secundarios, como el bazo, los ganglios linfáticos, las amígdalas palatinas, el tejido linfoide del anillo de Waldeyer, las placas de Peyer, las células de Langerhans de la piel, el tejido linfoide del aparato digestivo (GALT), el tejido linfoide del aparato respiratorio (BALT).

Las características estructurales de los órganos y tejidos se describen ampliamente en Kipps, citado en la bibliografía de este capítulo.

Las células que forman parte del sistema inmune incluyen los linfocitos B y T, que son las únicas células que proveen **especificidad**, así como los macrófagos y monocitos, cuyas respuestas son inespecíficas. Las células presentadoras de antígeno comprenden un grupo de células mononucleares, entre las que se encuentran macrófagos, monocitos, células dendríticas, células de Langerhans de la piel, e incluso linfocitos B. Otras células participan de manera indirecta como los linfocitos citolíticos naturales o NK (*natural killer cells*), eosinófilos, neutrófilos, células cebadas (mastocitos), etcétera.

Las células presentadoras interactúan con los linfocitos TCD8 mostrando al antígeno (péptido) unido con las moléculas de clase I del sistema HLA cuando el péptido proviene de un antígeno viral. Estas mismas células presentadoras interactúan con los linfocitos T CD4 que reconocen al antígeno unido con las moléculas HLA de clase II, cuando se trata de antígenos bacterianos o exógenos procesados.

Las moléculas de clase I son proteínas codificadas por genes del complejo mayor (principal) de histocompatibilidad que se expresan en la superficie de todas las células nucleadas del organismo y se conocen como HLA-A, HLA-B y HLA-C, y pueden ser reconocidas mediante anticuerpos en la prueba de linfocitotoxicidad. En cambio, las moléculas de clase II, que también son codificadas por genes que se localizan en el cromosoma 6, se expresan en las células presentadoras y se conocen como moléculas HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ y pueden ser identificadas con una prueba de linfocitotoxicidad o con pruebas más sensibles basadas en el análisis del DNA con técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El timo participa en la respuesta inmune mediante la producción de hormonas y proporcionando señales para que ocurra la diferenciación y maduración de los linfocitos T. Asimismo, en este órgano, las células T doble negativas, que provienen de la médula ósea y entran en la zona corticomedular, adquieren sus marcadores CD4 y CD8.

El bazo funciona como un filtro de sangre que atrapa antígenos en forma de partículas, como bacterias y células, o antígenos solubles en forma de agregados y representa el órgano más importante en la síntesis de anticuerpos. En consecuencia, la esplenectomía aumenta la susceptibilidad a ciertas infecciones bacterianas, sobre todo por gérmenes encapsulados.

Los ganglios linfáticos funcionan como filtros de linfa y atrapan antígenos, bacterias, así como células neoplásicas.

Respuesta inmune adquirida o adaptativa

Tiene cuatro características peculiares que la distinguen de otras respuestas biológicas. Estas características son:

- **Es específica.** Esta propiedad se manifiesta fundamentalmente en los anticuerpos y los linfocitos T; su fundamento químico se conoce con detalle.
- **Es transferible.** Esto significa que es posible llevar la respuesta humoral (anticuerpos) o celular (linfocitos) de un ser humano a otro.

- **Es inducible.** Quiere decir que se puede generar la respuesta humoral (anticuerpos) con la inmunización activa, como en la vacunación.
- **Tiene memoria.** La respuesta primaria es generalmente lenta y de poca magnitud, en cambio la secundaria o anamnésica es rápida y masiva.

Respuesta inmune innata

A diferencia de la respuesta inmune adquirida o adaptativa, que tiene las cuatro características que se describieron en el párrafo anterior, la respuesta inmune innata no es específica, no es inducible, no es transferible, ni tiene memoria. Esta forma de respuesta apareció en la evolución antes que la respuesta inmune adquirida y su función esencial es mantener al organismo libre de infección.

Este complejo sistema que produce la respuesta inmune innata consta de barreras físicas, químicas y celulares. Entre los componentes físicos destacan la integridad de las mucosas y la piel, cuya descamación contribuye a desembarazarse de gérmenes; asimismo, el reflejo de la tos, el estornudo y el continuo parpadeo contribuyen a disminuir las infecciones. Las barreras químicas incluyen los interferones α y β inducidos por infecciones virales y producidos prácticamente por todas las células nucleadas del organismo. El pH ácido del estómago y la vagina ayudan a disminuir la proliferación de ciertas bacterias. Algunos ácidos grasos o lípidos que se encuentran en la piel también ayudan a evitar las infecciones. En la sangre existen lisinas β , el sistema del complemento y una lista cada vez mayor de péptidos con propiedades antibacterianas que también contribuyen a evitar la infección.

Las barreras celulares incluyen a los polimorfonucleares, en particular los neutrófilos, que constituyen la primera línea de defensa, aunque también contribuyen monocitos, macrófagos, células dendríticas y en general todas las células del sistema fagocítico mononuclear.

Recientemente se ha descrito una serie de moléculas encontrada sobre la membrana citoplásmica de estas células que interacciona con ciertos componentes específicos de los patógenos microbianos. Dichas moléculas desempeñan una función primordial en la activación de la respuesta inmune innata contra los gérmenes.

Respuesta inmune humoral

La respuesta inmune humoral la llevan a cabo los anticuerpos producidos por los linfocitos B, principalmente cuando se diferencian en células plasmáticas. La célula plasmática es entonces la célula diferenciada terminal de los linfocitos B, que en condiciones normales no es capaz de proliferar y constituye la célula que sintetiza los anticuerpos. Los linfocitos B tienen en su superficie inmunoglobulinas que pueden ser identificadas mediante anticuerpos marcados con compuestos fluorescentes u otros colorantes que se usan en la citometría de flujo. Los linfocitos B maduros tienen, además, las moléculas CD19, CD20 y CD22. Recuérdese que las células B leucémicas expresan el marcador CD10 o CALLA (antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda).

La respuesta inmune humoral implica principalmente la intervención de los anticuerpos y es regulada por los linfocitos T cooperadores (Th) y citotóxicos o CD8, aunque en esta respuesta también intervienen los macrófagos o monocitos y las células dendríticas. A continuación se describe de manera resumida cómo ocurre esta interacción que da como resultado la producción de anticuerpos. Cuando un antígeno (bacteria, hongo, virus, etc.) es fagocitado por las células (monocitos y macrófagos), éstas lo degradan o procesan y lo presentan acoplado a las moléculas de clase I o la clase II sobre la superficie celular. Los linfocitos T cooperadores reconocen a los antígenos procesados que se presentan acompañando a las moléculas HLA de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y reciben también otras señales coestimuladoras provenientes de las células presentadoras de antígeno, lo que hace que dichos linfocitos se activen. El linfocito T cooperador también produce señales químicas (citocinas) que contribuyen a la proliferación del linfocito B (expansión clonal) y luego a la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas.

Cuando el organismo se enfrenta a un antígeno por primera vez, como una bacteria, un hongo, una vacuna, etc., responde produciendo IgM; esta respuesta, llamada respuesta primaria, tarda más de 14 días en producirse y los anticuerpos se caracterizan por ser del isotipo o clase IgM. En la respuesta inmune secundaria, el anticuerpo que se produce es del isotipo o clase IgG, un tipo de respuesta que se produce en tan poco como tres días y es cuantitativamente mayor que la respuesta primaria.

La respuesta inmune humoral contra antígenos dependientes del timo se caracteriza, como se menciona en el párrafo precedente, por una respuesta primaria de clase IgM y una respuesta anamnésica de isotipo IgG. En este tipo de respuesta participan los linfocitos T cooperadores, las células presentadoras y los linfocitos B. La respuesta inmune humoral contra antígenos independientes del timo se caracteriza por ser siempre del isotipo IgM, ya que a pesar de múltiples reinmunizaciones no se produce IgG; en este tipo de respuesta no participan ni los linfocitos T ni las células presentadoras de antígeno. La respuesta inmune contra antígenos independientes del timo no genera memoria.

Inmunoglobulinas IgM, IgG, IgA, IgE e IgD

Todos los anticuerpos se mueven en la fracción de las gammaglobulinas durante la electroforesis de las proteínas del suero. En la figura 48-1 se presentan los diagramas de una electroforesis de suero normal y de un caso patológico.

Los anticuerpos son proteínas glucosiladas de peso molecular variable que se clasifican en cinco isotipos o clases llamados inmunoglobulinas: M o IgM, G o IgG, A o IgA, E o IgE y D o IgD.

Las inmunoglobulinas son los electores de la respuesta inmune que intervienen en la especificidad tan fina característica del sistema inmune. De igual manera, los anticuerpos son extraordinariamente heterogéneos; esto significa que a pesar de la similitud en cuanto a composición química, cada anticuerpo es diferente a los demás, diferencia que es determinada por el sitio activo del anticuerpo.

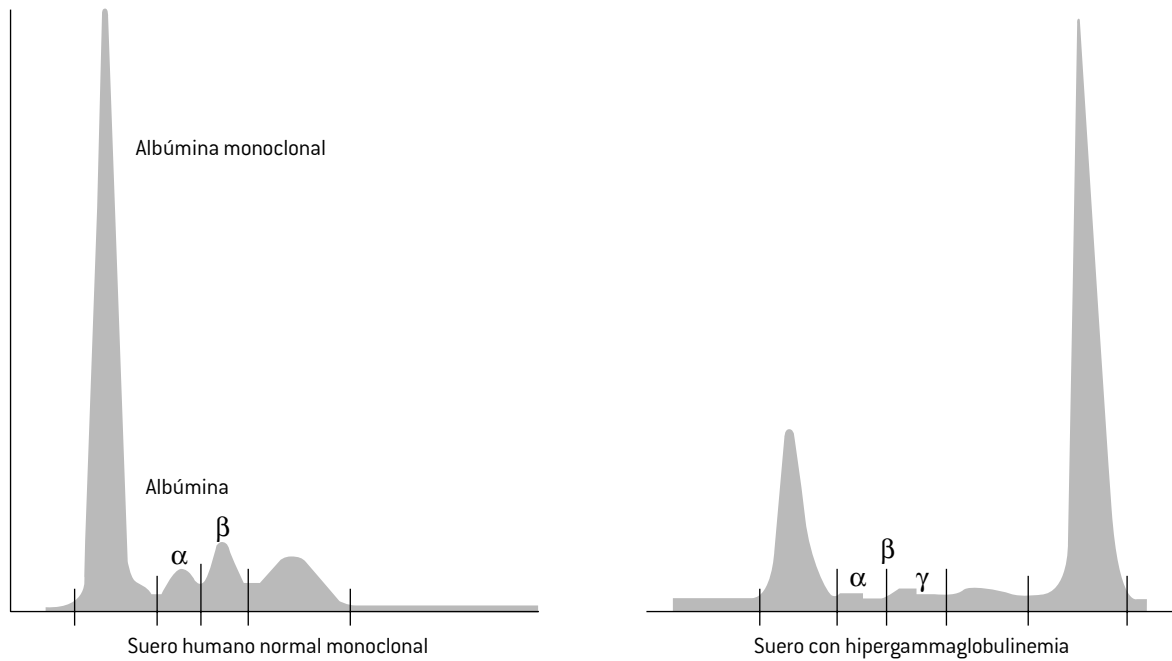


Figura 48-1
Electroforesis de suero humano.

La estructura básica de los anticuerpos, tomando como ejemplo a la inmunoglobulina G, consta de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (fig. 48-2). Las cadenas pesadas son diferentes según se trate de la inmunoglobulina G, A, M, etc.; es decir, hay una cadena pesada característica para cada uno de los cinco isotipos a la que se le distingue con el nombre de una letra del alfabeto griego. La cadena γ se refiere a la cadena pesada de la inmunoglobulina G, la cadena μ corresponde a la IgM, la cadena α se refiere a la cadena pesada de la inmunoglobulina A, y así sucesivamente.

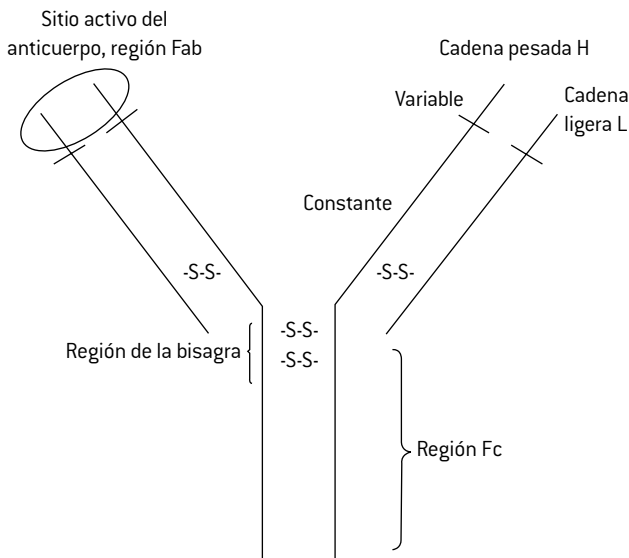


Figura 48-2
Estructura general de la inmunoglobulina G.

La cadena pesada se encuentra unida a otra cadena pesada por puentes disulfuro (S-S), pero también por medio de extensas uniones no covalentes. Las cadenas ligeras están unidas a las cadenas pesadas también por puentes disulfuro y por enlaces no covalentes. Las cadenas ligeras son sólo de dos tipos: κ y λ .

El sitio activo del anticuerpo se localiza en la región variable de la cadena ligera y la cadena pesada; dentro de esta región variable, formada por más de 100 aminoácidos, existe una subregión llamada hipervariable, donde la variación de los aminoácidos es mayor. El sitio activo del anticuerpo está formado por ciertos aminoácidos de la región hipervariable, tanto de la cadena ligera como de la pesada. La variación de los aminoácidos que componen este sitio activo da origen a la especificidad de los anticuerpos. La región constante de las cadenas ligera y pesada está formada también por alrededor de 100 aminoácidos dispuestos en el espacio en una forma compacta o globular que se conoce como dominio, de modo que una cadena ligera sólo tiene un dominio variable en la región variable y un dominio constante en la región constante. En cambio, las cadenas pesadas tienen más de una región constante, pero sólo una región variable.

Algunas propiedades biológicas de las inmunoglobulinas son de importancia fundamental para el conocimiento de las enfermedades hematológicas, por ejemplo:

- La inmunoglobulina M tiene una estructura pentamérica que explica su propiedad superior de activar al complemento por la vía clásica, por lo que se comporta como una excelente hemolisina. Este anticuerpo no atraviesa la placenta y constituye el anticuerpo predominante en la respuesta inmune primaria. La IgM es

el mejor anticuerpo aglutinante de eritrocitos y otras células. Las isohemaglutininas naturales, es decir, los anticuerpos anti-A y anti-B del sistema ABO, son del isotipo o clase IgM capaces de activar el complemento hasta su última etapa, lo que explica la hemólisis intensa en el caso de transfusiones de sangre incompatible en el sistema ABO. La IgM se produce de manera monoclonal en la macroglobulinemia de Waldenström y a causa de su gran tamaño es capaz de producir diversas alteraciones hemorreológicas (relacionadas con las propiedades del flujo sanguíneo) que se manifiestan clínicamente como el síndrome de hiperviscosidad, con síntomas clínicos predominantemente neurológicos. La vida media de la IgM es de seis días y constituye el 6% de las inmunoglobulinas plasmáticas.

- La inmunoglobulina G es un dímero formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Este anticuerpo es capaz de atravesar la placenta y explica la destrucción de los eritrocitos fetales positivos para el antígeno Rh(D) en los embarazos en que existe incompatibilidad en este antígeno del sistema Rh. En estos casos, el padre es Rh(D) positivo, en tanto que la madre es Rh(D) negativa. Debido a que los antígenos de este sistema se expresan de manera codominante, el feto expresa el antígeno D sobre sus eritrocitos, los que llegan a la circulación materna durante la hemorragia transplacentaria que se observa en casi todos los embarazos. Cuando se ha producido la sensibilización al antígeno D, durante el siguiente embarazo la madre presenta una respuesta inmune con producción de anticuerpos IgG anti-D que pasan de la circulación materna al feto a través de la placenta. Aunque este anticuerpo activa el complemento por la vía clásica, su potencia resulta menor que la de la IgM. Este anticuerpo difícilmente aglutina a los eritrocitos en los estudios de laboratorio, a menos que se agreguen proteínas, como la albúmina, al medio en que están suspendidos. Es necesario recordar que en la mayoría de los casos de mieloma múltiple ésta es la inmunoglobulina que producen las células plasmáticas malignizadas. La vida media de la IgG es de 21 días y constituye el 80% de las inmunoglobulinas en el plasma.
- La inmunoglobulina A existe en dos formas: una monomérica que circula en la sangre y otra dimerica que abunda en las secreciones biológicas, como calostro, leche, bilis, saliva, etc. Esta forma dimerica está además protegida por una proteína llamada componente secretor. La vida media de la IgA es de seis días y constituye el 13% de las inmunoglobulinas plasmáticas.
- La inmunoglobulina E, aunque en condiciones normales circula en cantidades bajas, en el caso de algunas enfermedades alérgicas su concentración se incrementa de modo considerable. Sin embargo, la mayor parte de esta inmunoglobulina E se encuentra fija en los basófilos de la sangre y en las células cebadas de la submucosa de los aparatos urinario, respiratorio y digestivo. Algunas parasitosis inducen aumento de este anticuerpo en la circulación al igual que los padecimientos alérgicos, como el asma

inmune y la rinitis alérgica. Constituye el 0.004% de las inmunoglobulinas plasmáticas.

- La inmunoglobulina D se encuentra presente principalmente en la superficie de los linfocitos B y contribuye a la diferenciación celular de éstos. Tiene una baja concentración en el plasma, en donde representa menos del 1% de las inmunoglobulinas.
- Todos los anticuerpos se encuentran en la fracción de las gammaglobulinas, que son las proteínas del suero que emigran precisamente en la región γ durante una electroforesis de proteínas. En la parte izquierda de la figura 48-1 se observa la electroforesis de proteínas del suero humano normal. El mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström y algunos casos de enfermedad de cadenas pesadas producen hipergammaglobulinemia, que se manifiesta como un pico o valor máximo monoclonal en la región de las gammaglobulinas, como se observa en la parte derecha de la figura 48-1.

El cuadro 48-1 consiste en un resumen de las propiedades importantes de las inmunoglobulinas humanas.

● Sistema del complemento

El sistema del complemento es un conjunto de más de 20 proteínas que circulan en el suero de manera inactiva. La activación de este sistema es similar al de otros complejos biológicos, como el de las cininas, la coagulación y la fibrinólisis. En todos estos casos, un proceso de rotura química de las moléculas inactivas que están en la circulación permite que éstas adquieran actividad enzimática (fig. 48-3). Un complejo enzimático que se forma *de novo* actúa en forma de cascada sobre una molécula inactiva, la cual adquiere una nueva propiedad proteolítica que a su vez ejerce su acción sobre otras proteínas, y así sucesivamente.

Los componentes del sistema del complemento son en su mayoría termolábiles, es decir, su actividad biológica se pierde si se calientan a 56°C por 30 min.

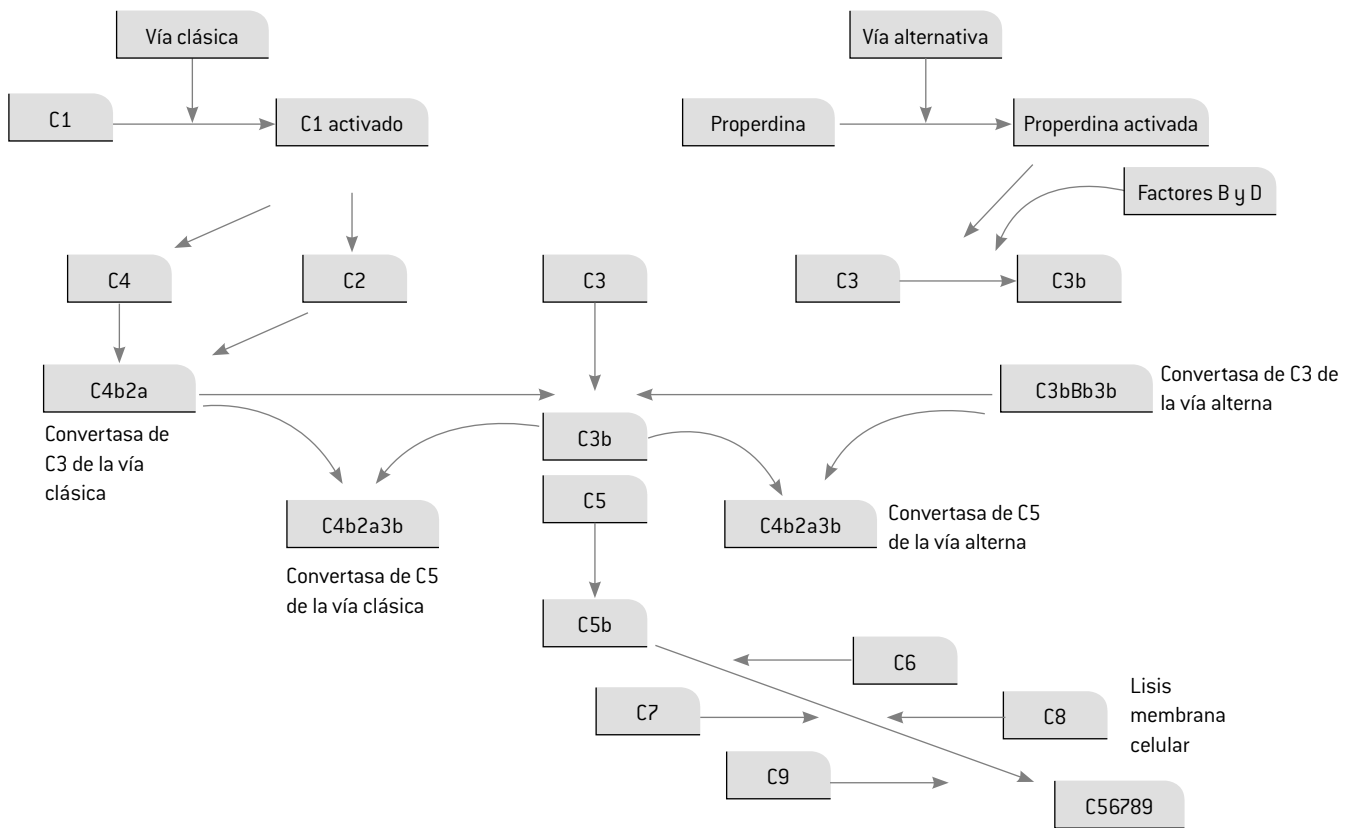
Funciones del complemento

Este complejo de proteínas del suero tiene varias funciones que de manera resumida son las siguientes:

● Cuadro 48-1

Características de las inmunoglobulinas humanas

Isotipo	Cadena pesada	Cadena ligera	Cadena	Componente secretado	Subtipos
IgG	γ	κ o λ	No	No	IgG 1, 2, 3 y 4
IgM	μ	κ o λ	Sí	No	1, 2
IgA	α	κ o λ	Sí	Sólo la IgG forma secreciones	1, 2
IgE	ϵ	κ o λ	No	No	No
IgD	δ	κ o λ	No	No	No



● **Figura 48-3**

Vías de activación del complemento. La vía clásica es activada por complejos inmunes, la vía alterna por polisacáridos de la pared bacteriana. Las dos vías conducen a la formación de C3-convertasa, C4b2a y C3bB3b, que catalizan la escisión de C3 en C3a y C3b. La cantidad de C3b puede incrementarse, al ser esta molécula a la vez sustrato y producto de la vía alternativa. La subsecuente interacción de C3b con la C3-convertasa genera la C5a-convertasa, que separa C5 en C5a y C5b para iniciar la vía común, cuyo resultado final es el complejo de ataque a la membrana, compuesto de las moléculas C5b a C9. Este complejo, al actuar sobre la membrana celular produce un defecto de aproximadamente 100 angstroms de diámetro. En el caso de eritrocito, esto propicia la fuga de la hemoglobina hacia el plasma, es decir, hemólisis, como sucede en el caso de la incompatibilidad en el sistema ABO.

Función lítica

Es quizá la función más conocida del complemento. Desde su descripción original, por su propiedad de lisar células bacterianas y eritrocitos se ha estudiado y utilizado ampliamente incluso en técnicas de laboratorio para cuantificar anticuerpos. Aunque ya en desuso, la técnica de fijación del complemento fue bastante usada en otras épocas. El complejo de ataque a membranas está formado por C5-C9.

Función opsonizante

Durante el proceso de activación, algunos fragmentos proteínicos, productos de la degradación enzimática, se fijan o adhieren a la superficie o la membrana celular de bacterias, hongos, etc., como el C3b. Los polimorfonucleares y otras células tienen receptores para el fragmento C3b que reaccionan con esta molécula. El producto de la interacción induce la fagocitosis o permite que haya una adherencia firme entre las células blanco y las células efectoras.

Función amplificadora de la inflamación

Cuando se activa el sistema del complemento, también se generan algunos fragmentos que son quimiotácticos para polimorfonucleares, los cuales son atraídos al sitio de la activación, como sucede con C3a y C5a, y tienen función de anafilotoxinas, ya que producen vasodilatación y congestión local en el tejido donde sucede la inflamación.

Función inmunorreguladora

Es la menos estudiada de las funciones del sistema del complemento.

Activación del sistema del complemento

El sistema del complemento se activa mediante dos vías: clásica y alterna.

Vía clásica

Se inicia cuando dos moléculas de IgG o una de IgM reaccionan con un antígeno y con ello sufren cambios conformacio-

nales que permiten que C1 se fije a manera de ancla sobre un receptor localizado en la porción Fc (fracción cristalizable) de la IgG o la IgM. A partir de este complejo molecular se realiza el resto de la activación hasta generarse el complejo de ataque a la membrana. El resto de los isotipos de las inmunoglobulinas, como IgA, IgE e IgD, no activan al complemento por este mecanismo.

Vía alterna

Es un mecanismo que no requiere anticuerpos, aunque algunos pueden participar. Ciertos parásitos, bacterias y hongos son capaces de activar este mecanismo para generar la fragmentación enzimática de C3, que es el punto común en la encrucijada de la activación de las dos vías. La activación de este sistema ocurre cada vez que se forman complejos antígeno-anticuerpo, a condición de que el anticuerpo sea de isotipo IgG o IgM. Esta condición aparece en casos de enfermedades autoinmunes aunque también en infecciosas. La concentración de ciertos componentes se afecta y disminuye por debajo de los valores normales (hipocomplementemia). La ausencia congénita o adquirida de ciertos componentes del complemento causa una inmunodeficiencia que se caracteriza por aumento en la susceptibilidad a las infecciones.

Pruebas clínicas para valorar el sistema del complemento

En la actualidad es posible determinar individualmente casi todos los componentes de este complejo proteínico, pero además de costoso sólo laboratorios clínicos especializados tienen la capacidad de efectuar todas las cuantificaciones cuantitativas. No obstante, con la cuantificación de C3 y de C4 se puede definir si hay consumo de estas proteínas. La prueba más útil en estos casos es la cuantificación mediante nefelometría, aunque existen otras pruebas menos sensibles que no permiten discriminar entre niveles séricos bajos normales o con importancia patológica. Algunos instrumentos de moda hoy en día promovidos por la automatización tecnológica únicamente determinan que ciertas concentraciones están por debajo de lo normal, pero no especifican cuánto es el valor absoluto real. Este tipo de pruebas no son útiles para cuantificar los componentes C3 ni C4. Existe una prueba creada hace ya bastantes años que sigue siendo de mucha utilidad para el especialista clínico, la prueba del complemento hemolítico al 50% o CH50. Esta prueba se basa en la activación clásica del sistema por medio de una reacción antígeno-anticuerpo que produce hemólisis, la cual se determina por espectrofotometría. Con esta sencilla prueba, que además es muy barata, se valora la integridad funcional de todas las proteínas implicadas, por lo que si resulta normal ya no es necesario realizar otras determinaciones.

Respuesta inmune celular

Esta forma de respuesta del sistema inmune la llevan a cabo los linfocitos T, entre los que se hallan los linfocitos T coope-

radores (Th) o CD4 y los linfocitos T citotóxicos o supresores (Tc) CD8. Los linfocitos tienen en su superficie moléculas características conocidas como CD4 que es posible identificar con anticuerpos monoclonales y citometría de flujo o por inmunofluorescencia. Los linfocitos Tc tienen moléculas CD8 en su superficie celular que pueden ser identificadas también con anticuerpos monoclonales. Ambos tipos de linfocitos presentan, además, otras moléculas, como CD3.

Los linfocitos T maduros tienen en su membrana moléculas de diferenciación (CD) CD3, CD4, CD8 y el receptor de la célula T (TCR). Las células linfoides pueden sufrir enfermedad neoplásica maligna que da origen a leucemias cuando las células transformadas circulan en la sangre o bien originan linfomas, que son tumores sólidos de tejido linfóide. Es importante para el médico identificar los marcadores de las células neoplásicas (fenotipificación) a fin de seleccionar el tratamiento más adecuado. La identificación de marcadores por citometría de flujo constituye en la actualidad un avance tecnológico importante en este campo.

Las leucemias y los linfomas se clasifican de diferente manera según el tipo celular o el grado de diferenciación de las células afectadas (en otra sección de esta obra se detallan las características clínicas de esos padecimientos).

Los linfocitos T CD4+ a su vez pueden subdividirse en células Th1 y Th2 según las citocinas que producen; asimismo, son indistinguibles morfológicamente y tampoco existen marcadores que permitan su fácil diferenciación. Los linfocitos Th1 producen interferón γ e interleucina 2, como se explica más adelante. Los linfocitos Th2 producen IL-4, IL-10, etcétera.

La respuesta inmune celular puede ser transferida de un ser humano a otro mediante linfocitos provenientes de un individuo sensibilizado que luego se inyectan al receptor, cuidando la compatibilidad de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad o sistema HLA.

Los linfocitos T cooperadores o CD4 reconocen a los antígenos por medio del receptor del linfocito T o TCR, con la condición indispensable de que el antígeno procesado por la célula presentadora se presente en el contexto de las moléculas de la clase II (HLA-D, HLA-P, HLA-Q, HLA-R). Los linfocitos T citotóxicos reconocen a su antígeno con el TCR, pero presentado en el contexto de las moléculas de la clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C), fenómeno denominado restricción del reconocimiento antigénico.

La hipersensibilidad tardía que se observa después de 48 a 72 h de la inyección intradérmica de un antígeno es una manifestación de la respuesta inmune celular. La producción de ciertas citocinas es también una forma de respuesta de este sistema.

La respuesta inmune celular tiene también un grado perfecto de especificidad, como el de la respuesta inmune humoral en que participan los anticuerpos. En el caso de los linfocitos T, el receptor del linfocito T o TCR confiere la especificidad; la redistribución de genes durante la diferenciación de estas células proporciona la especificidad de una manera semejante a la de los linfocitos B.

El sistema inmune y la vida de una persona están en peligro grave cuando la respuesta inmune celular falla, como en el caso de las enfermedades autoinmunes o cuando hay neoplasias malignas, como las leucemias y los linfomas.

Respuesta inmune produce daño celular y tisular

La respuesta inmune que contribuye a mantener libre de infecciones al organismo también puede producir daño celular o tisular y por tanto ser causa directa de enfermedad.

Gell y Coombs clasificaron los mecanismos inmunes que producen daño celular y tisular y causan diferentes enfermedades en cuatro categorías:

- **Mecanismo tipo I** o de hipersensibilidad inmediata. En este mecanismo intervienen anticuerpos del isotipo IgE. Este mecanismo participa en enfermedades alérgicas, como asma bronquial inmune y rinitis alérgica.
- **Mecanismo tipo II** o citotóxico. En este mecanismo, los anticuerpos IgG o IgM reaccionan con un antígeno sobre la membrana citoplásmica de eritrocitos, leucocitos, bacterias, etc. Estos anticuerpos provocan la activación del sistema del complemento por la vía clásica cuyo resultado final es la formación de un complejo molecular de ataque a la membrana que incluye de C5 a C9 y produce la lisis. Este mecanismo explica la hemólisis grave en el caso de la transfusión de sangre incompatible en el sistema ABO. En el caso de la incompatibilidad sanguínea del sistema Rhesus (Rh), los anticuerpos IgG dirigidos contra los antígenos D.

Los anticuerpos de la clase IgG, como los dirigidos contra el antígeno D del sistema Rh, no activan el complemento, ya que las moléculas antigénicas están muy separadas unas de otras por la carga negativa en la membrana de los eritrocitos, denominada potencial Z; sin embargo, por la presencia de las moléculas de IgG en su superficie, los eritrocitos quedan opsonizados de manera similar a las bacterias, y luego se unen o fijan a células mononucleares que tienen en su superficie un receptor para la porción Fc de la inmunoglobulina G. El resultado de esta interacción es la destrucción del eritrocito por fagocitosis, independientemente de la ac-

tivación del sistema del complemento. Este mismo mecanismo opera en la púrpura trombocitopénica inmune y otras citopenias de origen inmune.

- **Mecanismo tipo III** o por complejos inmunes. En este mecanismo también participan las inmunoglobulinas G y M; en este caso, forman complejos solubles que quedan atrapados en diferentes sitios del organismo, donde pueden activar al complemento y contribuir a la inflamación y al daño tisular.
- **Mecanismo tipo IV** o hipersensibilidad retardada o tardía. En este mecanismo no intervienen anticuerpos sino linfocitos, que son los que producen el daño directo por citotoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Kipps TJ.** The lymphoid tissues. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams' Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;73-80.
- Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB.** *Inmunología básica y clínica*. 101 ed. México, El Manual Moderno, 2002; 109-130.
- Abbas AK, Lichtman AH.** *Cellular and molecular immunology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003; 276-297.
- Chaplin DD.** Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 suppl):S442-59. Review.
- Parkin J, Cohen B.** An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357:1777-1789.
- Salinas Carmona MC.** *Inmunología Médica*, 1a ed. México, McGraw-Hill, 2007;3-50.
- Medzhitov R, Janeway CH.** Innate immunity: the virtues of a non clonal system of recognition. *Cell* 1997;91:295-298.
- Walport MJ.** Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-1066.
- Walport MJ.** Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344:1140-1144.
- Paul W.** *Fundamental immunology*. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, USA, 2003;1025-1107.
- Bromsley SK, Burak WR, Johnson KG, Somersalo K, Sims TN, Davis MM, Shaw AA, Allen PM, Dustin ML.** The immunological synapse. *Ann Rev Immunol* 2001;19:375-396.

Fundamentos de biología molecular en hematología

49

Dr. Javier Garcés Eisele • Dra. Virginia Reyes Núñez • Dr. Alejandro Ruiz Argüelles

● Conceptos generales de biología molecular

Aunque en sentido estricto toda la biología es molecular, puesto que las enzimas, las hormonas, los antígenos, los anticuerpos, las toxinas, los receptores celulares y casi todos los analitos susceptibles de detectarse y medirse en el laboratorio son moléculas, el término molecular se ha utilizado en los últimos años para referirse al análisis de las secuencias de ácidos nucleicos.

El material genético de todos los seres vivos se encuentra en forma de un ácido nucleico, cuya secuencia de bases determina en gran medida las características fenotípicas moleculares y, por tanto, anatómicas y fisiológicas de aquéllos. La individualidad biológica de cada especie está determinada por la secuencia, también única, de su material genético. Así, al igual que se analizan mediante métodos físicos, inmunológicos y bioquímicos las secuencias y propiedades fisicoquímicas de las proteínas como elementos característicos de los seres vivos, también es posible analizar las secuencias de los ácidos nucleicos para determinar la identidad de un organismo o detectar sus variantes o anormalidades.

Desde el descubrimiento de Watson y Crick de la estructura química del DNA en 1953, se crearon técnicas para analizar las características físicas y las secuencias de los ácidos nucleicos. Entre ellas destacan la electroforesis, el análisis de restricción, la hibridación y la secuenciación. Si bien éstas siguen siendo técnicas fundamentales en la biología molecular, ya que permiten desde el análisis de genomas de tamaño altamente variable hasta la detección de cambios sutiles de una o pocas bases en la estructura de dichos ácidos, su transferencia del laboratorio de investigación al laboratorio clínico estuvo obstaculizada por dos razones: carecen de sensibilidad o son demasiado complicadas, o ambas, para su aplicación en la práctica médica sistemática.

En el año 1985, la situación de la biología molecular en el diagnóstico clínico cambió radicalmente como resultado de la descripción de la primera técnica de amplificación de ácidos nucleicos, conocida como reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés de *polymerase chain reac-*

tion). Al presente, puede afirmarse que el entendimiento de los procesos patológicos humanos, y por ende el diagnóstico clínico, han sido modificados de un modo decisivo por las aportaciones de la biología molecular. El laboratorio clínico moderno no puede prescindir de estas técnicas.

Este capítulo resume las bases moleculares de las técnicas que con mayor frecuencia se utilizan en el laboratorio clínico especializado en hematología, en tanto que en el siguiente se describe su indicación e interpretación en pacientes con enfermedades hematológicas.

● Fundamentos de las técnicas de biología molecular

Análisis de secuencias

El análisis de secuencias abarca desde el estudio de algunas propiedades fisicoquímicas de los ácidos nucleicos, por ejemplo su tamaño, hasta la determinación de la sucesión precisa de las bases (secuenciación), pasando por el análisis de la movilidad de los ácidos en un campo eléctrico. A continuación se describen los métodos básicos, como electroforesis, análisis de restricción e hibridación, así como algunos métodos de selección (cribado o tamizado) molecular que permiten localizar cambios en las secuencias originales.

Electroforesis

Los ácidos nucleicos tienen dos cargas negativas por cada par de bases. En un campo eléctrico, estas moléculas se mueven hacia el ánodo con una velocidad que depende de propiedades extrínsecas y la magnitud del campo eléctrico, así como de propiedades intrínsecas de la molécula, como densidad de cargas negativas, tamaño y forma. En la práctica diaria, estas electroforesis se llevan a cabo en medios de soporte inertes, como geles de agarosa o de poliacrilamida, que permiten observar fácilmente, una vez teñidos con fluorocromos, la posición de los fragmentos de ácidos nucleicos en el gel. En el caso del ácido desoxirribonucleico de doble cadena, todas las moléculas tienen la misma densidad de cargas y la misma forma (una doble hélice), por lo que la movilidad electroforética depende únicamente

del peso molecular o el tamaño de las moléculas. Éste se estima con ayuda de una mezcla de fragmentos de DNA de doble cadena de tamaños moleculares conocidos, por lo general llamada “marcador” de tamaño. Con este método, se obtiene información sobre el tamaño de los fragmentos, mas no de su secuencia.

Análisis de restricción

El análisis de restricción es un método con el que puede obtenerse información parcial sobre la secuencia de un fragmento de DNA. Para realizarlo, se utilizan las llamadas enzimas de restricción, de las que se conocen más de 180. La peculiaridad de estas enzimas es que son endonucleasas que cortan la doble cadena de DNA sólo en el sitio en que encuentran una pequeña secuencia específica. Cuando se somete un fragmento grande de DNA a la digestión selectiva con dichas enzimas, se producen tantos cortes como veces la enzima encuentre su secuencia específica. Si después de la digestión los fragmentos se analizan por electroforesis, se obtiene el denominado patrón de restricción. Dado que cada fragmento largo de DNA tiene una secuencia única, el patrón de restricción obtenido mediante la digestión con una o varias enzimas puede ser tan característico como una huella digital para identificar o caracterizar un fragmento dado.

Hibridación

La técnica de hibridación es la más versátil para el análisis parcial de secuencias, ya que permite tanto el análisis de genomas tan complejos como el humano como la identificación de cambios sutiles en la secuencia de un fragmento de DNA o RNA. El fundamento de este método es la complementariedad de las bases, que por su importancia y para facilitar su comprensión se ilustra en la figura 49-1 (encarte a color).

Para realizar la hibridación, se usan “sondas”, que consisten en fragmentos de ácidos nucleicos, comúnmente DNA de una sola cadena, que son complementarios de una región específica del fragmento que se pretende analizar. Dichas sondas están “marcadas” con un componente químico que permite rastrearlas mediante métodos físicos, enzimáticos, inmunológicos o isotópicos. Si se proporcionan las condiciones apropiadas, la sonda puede alinearse o hibridarse según las reglas universales de complementariedad con el fragmento de interés. La marca de la sonda ya hibridada permite localizar el fragmento de interés (fig. 49-2, encarte a color). Por medio de la manipulación del tamaño de las sondas y las condiciones de hibridación pueden detectarse cambios tan sutiles como de una sola base en la secuencia de interés.

Hibridación in situ fluorescente (FISH)

Esta técnica, de uso cada vez más amplio en genética y hematología, consiste en incubar sondas de DNA complementario marcadas con fluorocromo directamente sobre extendidos celulares o cromosómicos que contienen el DNA blanco. Por lo general se le conoce como FISH por sus siglas

en inglés (*fluorescent in situ hybridization*) y es muy útil para demostrar anomalías numéricas o aneuploidias de los cromosomas, pero también ha probado ser muy eficiente para mostrar numerosas translocaciones y eliminaciones. Para estos fines, se usan diferentes tipos de sondas que se distinguen con arreglo al sitio cromosómico con el que se aparean:

- Sondas que se hibridan con cromosomas enteros y sirven para analizar la integridad total de un cromosoma específico. En este caso, el análisis requiere cromosomas en metafase.
- Sondas que se aparean con la región del centrómero de un cromosoma específico. Se utilizan estas sondas para analizar aneuploidias de un cromosoma dado directamente en células en interfase.
- Sondas que se hibridan con una región de interés, frecuentemente un gen particular. Se trata de sondas específicas de un locus. Estas sondas permiten visualizar pequeñas eliminaciones u otras alteraciones de la estructura cromosómica.

Técnicas de amplificación

Si bien las técnicas descritas hasta ahora son muy eficientes como medios analíticos, muchas carecen de la sensibilidad necesaria para su aplicación en el diagnóstico clínico. Un avance que hizo posible el paso de la biología molecular al laboratorio clínico fue el descubrimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un proceso relativamente sencillo de amplificación del DNA.

Los métodos de amplificación consisten esencialmente en reproducir *in vitro* y de manera simplificada los mecanismos naturales de duplicación de los ácidos nucleicos que se llevan a cabo en las células. La diferencia principal de la amplificación en el laboratorio es que durante la replicación se copia sólo un pequeño fragmento de DNA. Cuando se preparan las mezclas de reacción adecuadas y se someten a ciclos repetidos de duplicación, en minutos se obtienen millones de copias de un fragmento de DNA, que entonces se pueden someter a cualquiera de los métodos analíticos mencionados en la sección anterior. Es evidente entonces que la PCR por sí misma no es un procedimiento diagnóstico completo, sino un paso preparatorio esencial para muchos de esos métodos analíticos, cuya función principal es aumentar de manera significativa la sensibilidad.

Además de la utilidad de las técnicas de amplificación para aumentar la sensibilidad de otros métodos analíticos, la posibilidad de seleccionar exclusivamente el fragmento de DNA que se amplifica (véanse los detalles más adelante) reduce de modo considerable la complejidad del análisis. Así, en lugar de efectuar el estudio de genomas completos, mediante los métodos de amplificación pueden analizarse con técnicas sencillas fragmentos pequeños seleccionados.

Reacción en cadena de la polimerasa

De las diversas técnicas de amplificación, la PCR fue la primera en describirse y aún sigue siendo la más usada y versátil.

Su principio es relativamente sencillo; consiste en un proceso cíclico en que se repiten tres hechos (fig. 49-3, encarte a color). En primer lugar, deben separarse las dos cadenas del DNA, lo que se conoce como desnaturalización del DNA. Este paso es indispensable para que en el siguiente los “iniciadores”, conocidos comúnmente como primers (cebadores) y que son pequeños segmentos de DNA de cadena sencilla, puedan hibridarse con las regiones complementarias del DNA que desea amplificarse. El diseño adecuado de los iniciadores es crucial para lograr seleccionar con buenos resultados el fragmento de DNA que se pretende amplificar, sea que se trate de una región genómica del gen del factor V de coagulación, del genoma de *Mycobacterium tuberculosis*, o cualquier fragmento de interés. La especificidad de la amplificación depende principalmente de los iniciadores utilizados en la reacción, ya que si éstos encuentran secuencias complementarias en otros sitios del genoma, el producto de amplificación es no sólo el que interesa. Una vez apareados los iniciadores, el ciclo de amplificación culmina con la síntesis de DNA complementario a partir de la extremidad de cada uno de los iniciadores, merced a la acción de una polimerasa de DNA. Al repetir estos tres pasos entre 25 y 40 veces, se obtienen millones de copias a partir de una sola molécula de DNA (figs. 49-3 y 49-4, encartes a color). La función de la PCR en los métodos de diagnóstico se ha comparado con la tarea de “buscar una aguja en un pajar, para luego formar un pajar de la misma aguja”.

La PCR también permite la amplificación de fragmentos seleccionados de RNA, siempre y cuando éste se convierta primero en una copia de DNA con ayuda de una transcriptasa inversa. Esta capacidad resulta de gran utilidad para el análisis de translocaciones o en la detección de virus con genomas de RNA. La variante técnica se denomina RT-PCR, por las siglas en inglés de *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*.

Cuantificación de ácidos nucleicos

Hay situaciones en las que no es suficiente determinar la presencia de un ácido nucleico específico en una muestra clínica, sino que es muy importante saber el número de copias que se encuentran. La determinación del número de copias no es un asunto trivial al aplicar una técnica de amplificación, ya que por efectos de saturación o por mínimas variaciones en la eficiencia de la amplificación, con frecuencia se pierde la información sobre la cantidad inicial de moléculas de DNA (fig. 49-5, encarte a color). Cuando se pretende cuantificar por amplificación es menester recurrir a estándares internos o externos con cantidades conocidas de moléculas de DNA. Por medio de la amplificación simultánea de estos estándares y de las muestras clínicas se puede estimar la cantidad de los productos derivados del DNA de interés, al compararse ésta con la intensidad de la señal obtenida a partir de los estándares de concentración conocida. Por extrapolación en una curva de medición, se calcula la cantidad de moléculas en la muestra clínica.

Se dispone ya de instrumentos que permiten la medición continua de la cantidad de los productos a medida que éstos se generan durante el proceso de amplificación, la que

se conoce como “PCR en tiempo real”. Mediante el análisis de la cinética de amplificación es posible deducir la cantidad de moléculas presentes al inicio, por lo que esta técnica representa un método opcional de cuantificación de ácidos nucleicos.

Detección de mutaciones por reacción en cadena de la polimerasa

Un objetivo muy común del diagnóstico molecular es la identificación de cambios ya conocidos en la secuencia de un gen. Cuando estos cambios afectan a un solo nucleótido o algunos pocos de éstos se denominan mutaciones en punto, y su detección puede realizarse directamente por PCR, como se indica en la figura 49-6 (encarte a color). Para ello, se aprovecha que la polimerasa Taq de DNA, utilizada comúnmente en la PCR durante la fase de síntesis, no tiene lectura de corrección. Esto quiere decir que si un nucleótido localizado en el extremo del iniciador no forma un par de bases, tan sólo se inhibe la síntesis de DNA. Para la identificación de una mutación se usan dos iniciadores distintos: uno que permita la amplificación del alelo normal y otro para el alelo mutado. Este método se denomina ASO-PCR por las siglas en inglés de *allele specific oligonucleotide-polymerase chain reaction*.

Para la detección de mutaciones, también es posible, en algunas circunstancias, combinar la amplificación del fragmento que contiene la mutación con el análisis de restricción para ponerla de manifiesto. Resulta obvio que la mutación debe afectar necesariamente al sitio de restricción de la enzima, sea a través de crearlo o de destruirlo. Esta variante analítica del polimorfismo del tamaño de fragmentos de restricción se conoce por lo general como RFLP-PCR por las siglas en inglés de *restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction*.

Técnicas opcionales de amplificación

La PCR no es la única técnica para amplificar ácidos nucleicos. Existen reactivos comerciales preparados en forma de estuches (kits) que ofrecen otras variantes de la amplificación de ácidos nucleicos, como un procedimiento que amplifica directamente al RNA, conocido como NASBA por las siglas en inglés de *nucleic acid sequence based amplification*, y otro que utiliza una ligasa, llamado LCR por las siglas *ligase chain reaction*. Estas técnicas, en general de características comparables con la PCR, pueden tener ciertas ventajas en algunas aplicaciones específicas, pero su uso en los métodos de diagnóstico ha sido más limitado a causa de la mayor complejidad.

Una ventaja muy importante de los estudios moleculares en el campo de las enfermedades genéticas lo constituye el hecho que, independientemente del sitio anatómico donde se manifieste la enfermedad en el organismo, puesto que todas las células tienen el mismo material genético, no se requieren muestras de tejido para el diagnóstico, ya que una muestra de sangre o un raspado de mucosa bucal son suficientes. Por supuesto, en el caso de padecimientos que afectan sólo a una

población celular, como las leucemias, esta alteración no se cumple.

BIBLIOGRAFÍA

- Beutler E.** Genetic principles and molecular biology. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). *Williams' Hematology*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;125-136.
- Lucas M.** Diagnóstico molecular en genética médica. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Edición Barcelona: 1998.
- Maldonado RR, Jiménez CE.** *Biología molecular en medicina*. México: Limusa, 1998.
- Orozco OE, Gariglio VP.** *Genética y biomedicina molecular*. México: Limusa, 2000.
- Provan D, Gribben J.** Detection of minimal residual disease in hematological malignancies. En: Provan D, Gribben J (eds.). *Molecular hematology*. 2a. ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2005;53-71.
- Reflexiones Médicas en el 50 Aniversario de la Doble Hélice.** *Rev Invest Clín*, 2003;55(2):102-247.
- Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N.** Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, 1985;230(4732):1350-1354.
- Watson JD, Crick FHC.** Molecular structure of nucleic acids. *Nature*, 1953;171:737-738.

Biología molecular en las enfermedades hematológicas

50

Dr. Javier Garcés Eisele • Dra. Virginia Reyes Núñez • Dr. Alejandro Ruiz Argüelles

● Aplicaciones de la biología molecular en hematología

Son múltiples las áreas de la hematología en las que se aplican las técnicas de biología molecular con fines de diagnóstico. El laboratorio clínico moderno donde se atienden pacientes de enfermedades hematológicas no puede prescindir de esta tecnología. El cuadro 50-1 resume las aplicaciones más comunes de uso actual.

Los marcadores moleculares son de gran ayuda en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades hematológicas, sobre todo, aunque no exclusivamente, de las malignas.

Por razones didácticas y de extensión de este capítulo se describen algunos ejemplos selectos de aplicaciones en las diversas áreas de la hematología, dando por hecho que los principios son semejantes para las aplicaciones afines.

Hemoglobinopatías y talasemias

El estudio molecular de las hemoglobinopatías encierra un hecho histórico, ya que el término enfermedad molecular fue acuñado por Linus Pauling en 1949 para indicar que todo el cortejo clinicopatológico de la drepanocitosis se debía a un cambio sutil en la estructura primaria de la molécula de la hemoglobina. A este singular hecho se debe el concepto de medicina molecular, que forma parte integral de la práctica clínica actual.

Hay dos formas genéricas de trastornos moleculares de la hemoglobina capaces de causar anemia: las anomalías estructurales de la molécula, llamadas hemoglobinopatías, y las talasemias, que son anomalías cuantitativas en la síntesis de las diversas cadenas que la constituyen.

La drepanocitosis, anemia africana o enfermedad por hemoglobina S (HbS), es el prototipo de las enfermedades por cambios estructurales de la molécula de la hemoglobina. La mutación E7V del gen de la globina β es la causante de la HbS. Una mutación en punto altera el séptimo codón cambiando el ácido glutámico por una valina. Este cambio afecta la solubilidad de la hemoglobina a bajas presiones parciales de oxígeno.

La talasemia es una enfermedad hereditaria caracterizada por una síntesis deficiente de las cadenas globínicas del tetrámero de la hemoglobina. Las talasemias α son ocasionadas por ausencia o síntesis reducida de cadenas α . La familia de genes globina α se localiza en el extremo terminal del brazo corto del cromosoma 16 y contiene siete genes.

Leucemias y su tratamiento

Las leucemias resultan de alteraciones clonales que aumentan la tasa de duplicación o la supervivencia, o ambas, de las células afectadas. En muchas ocasiones, las alteraciones moleculares son específicas para la neoplasia de que se trate, al punto de que en algunos casos el diagnóstico definitivo se fundamenta en la demostración de la anomalía molecular. En general, estas alteraciones afectan el funcionamiento o la regulación de oncogenes y antioncogenes implicados en la mitosis o de proteínas que controlan la diferenciación y la apoptosis. En los padecimientos neoplásicos del tejido hematopoyético, las células neoplásicas suelen encontrarse mezcladas con células sanguíneas y precursores normales. El reto del diagnóstico consiste entonces en discriminar a las

● Cuadro 50-1

Aplicaciones de la biología molecular en hematología

Área	Aplicaciones diagnósticas
Anemia	Hemoglobinopatías
	Talasemias
	Enzimopatías
Hemopatías malignas	Translocaciones
	Rearreglos genéticos
	Detección de enfermedad residual
Hemofilia y trombofilia	Mutaciones en factores de coagulación
Hemocromatosis	Mutaciones en el gen HFE
Trasplante hematopoyético	Tipificación de antígenos HLA
	Detección de quimerismo

células malignas aplicando criterios morfológicos, inmunológicos y moleculares.

La comprensión de las bases moleculares de la transformación leucémica no sólo ha sido útil para mejorar su diagnóstico, sino que ha abierto un nuevo panorama en el tratamiento de algunas variantes. Un ejemplo muy ilustrativo es la leucemia promielocítica, cuyo defecto causal es una translocación que afecta al receptor del ácido retinoico que participa en la diferenciación celular. Las células afectadas por esta translocación no son inducidas a diferenciarse por concentraciones fisiológicas del ácido retinoico, pero siguen proliferando rápidamente. Gracias al descubrimiento del defecto molecular subyacente, el tratamiento incluye la administración de ácido holotransretinoico a dosis altas, para promover la diferenciación de las células malignas y reducir así de manera radical la masa tumoral.

Además de detectar las lesiones moleculares relacionadas con diferentes padecimientos oncohematológicos, el laboratorio de biología molecular dispone de métodos útiles para la preparación y el seguimiento de injertos alogénos de células hematopoyéticas pluripotenciales.

Translocaciones cromosómicas

Se han descrito múltiples alteraciones cromosómicas en las células neoplásicas de pacientes con neoplasias hematopoyéticas. Además de algunas alteraciones numéricas de la fórmula cromosómica, desde hace muchos años se identificó la presencia de translocaciones, cuya detección por métodos puramente morfológicos ha pasado a la historia. Mediante técnicas de biología molecular es posible identificarlas con gran sensibilidad y especificidad, de manera que la utilidad de su detección no se limita al diagnóstico sino que encuentra gran aplicación en la detección de enfermedad residual después del tratamiento. En el cuadro 50-2 se resumen las

● Cuadro 50-2

Translocaciones y padecimientos relacionados más frecuentes

Translocación	Padecimiento relacionado
IgH/MYC/CEP8	Leucemia linfoblástica Linfoma no Hodgkin Linfoma de Burkitt
AML I/ETO	Leucemia mieloide [M2]
BCR/ABL p 190	Leucemia linfoblástica
BCR/ABL p210	Leucemia granulocítica crónica
Fusiones con MLL	Leucemias agudas
TEL/AML 1	Leucemia linfoblástica en edad pediátrica
Bc12AgH	Linfoma centrolifoliar
Translocaciones de Bcl6	Linfomas de estirpe B
PML/RARa	Leucemia promielocítica
CBFB/MYH 11	Leucemia mielomonocítica
Deleción 5q-	Síndromes mielodisplásicos

translocaciones más frecuentes en padecimientos oncohematológicos.

Cromosoma Filadelfia en la leucemia granulocítica crónica

Las técnicas de citogenética y biología molecular han demostrado que la LGC tiene su origen en una mutación de una célula madre pluripotencial mieloide-linfoide, con mutaciones adicionales durante las fases acelerada y de transformación a leucemia aguda.

A continuación se describe con más detalle el ejemplo del cromosoma Filadelfia, que fue la primera translocación relacionada con la leucemia granulocítica crónica (LGC) que se identificó. En la citogenética tradicional, el cromosoma Filadelfia se describe mediante las siglas t(9;22)(q34.1;q11.2), que indican los puntos de rotura en los cromosomas 9 y 22. En biología molecular, la misma alteración se define como fusión BCR/ABL, que describe que el defecto molecular implica al oncogén ABL, ubicado en la banda q34.1 del cromosoma 9 y a la cinasa de serina/treonina BCR localizada en la banda q11.2 del cromosoma 22 (fig. 50-1, encarte a color). Al usar iniciadores que son complementarios de secuencias presentes a uno y otro lado del punto de fusión del cromosoma Filadelfia, el análisis de RT-PCR producirá un producto de amplificación si, y sólo si, existen RNA mensajeros derivados de la fusión BCR-ABL.

El análisis del cromosoma Filadelfia mediante RT-PCR tiene una sensibilidad muy alta, ya que permite detectar una célula maligna en 10 000 a 100 000 células normales. Esta propiedad le confiere una enorme ventaja sobre los métodos morfológicos o citogenéticos para la determinación de la enfermedad residual, definida como la masa tumoral que permanece después del tratamiento. La información sobre la cantidad de enfermedad residual en un paciente es de gran utilidad para el médico tratante, pues es bien sabido que cuando ésta excede de ciertas cifras, la recaída es inminente. La aplicación de la biología molecular con este propósito ha generado el concepto de "remisión molecular" para describir la situación ideal en la que ya no se detecta enfermedad residual mediante esta tecnología.

El cromosoma Filadelfia, como muchas otras translocaciones, también puede demostrarse por el método de FISH pero la sensibilidad de éste no es tan alta a menos que se combine con métodos inmunológicos que permitan una preselección celular.

Después del trasplante alogeno para el tratamiento de la LGC, las técnicas moleculares permiten la vigilancia de la enfermedad mínima residual en la LGC, lo que condujo al uso de la infusión de linfocitos del donador (DLI, por sus siglas en inglés) en caso de detectarse recidiva de la enfermedad, antes que ocurriera la recaída franca de la misma.

El descubrimiento de que el gen de fusión BCR-ABL1 codifica para una cinasa de tirosina constitutivamente activa llevó al descubrimiento del mesilato de imatinib, un inhibidor específico de esta enzima. La resistencia al imatinib, a su vez, llevó al descubrimiento de inhibidores más poderosos

de la enzima, como el dasatinib y el nilotinib. El progreso en el conocimiento y el tratamiento de la LGC se puede apreciar en el cuadro 50-3.

Leucemia eosinófila crónica

La aplicación de las técnicas moleculares modernas ha permitido, en los pasados cinco años, que muchos pacientes previamente diagnosticados con un “síndrome hipereosinófilo idiopático” sean reconocidos como pacientes con un trastorno neoplásico.

Estos pacientes, que en realidad padecen leucemia eosinófila crónica, así como otros con trastornos mieloproliferativos en los que la eosinofilia es prominente, tienen en común la presencia de una mutación, sea en el receptor PDGFRA o en el PDGFRB (*platelet derived growth factor receptor α* o β , por sus siglas en inglés, respectivamente). Estas mutaciones pueden detectarse, sea por FISH (*fluorescent in situ hybridization*, por sus siglas en inglés) o por PCR (*polymerase chain reaction*). Como ocurre con la LGC, se ha demostrado la anormalidad genética tanto en las células de estirpe mieloide como linfóide, lo que indica que la mutación se dio en una célula madre pluripotencial.

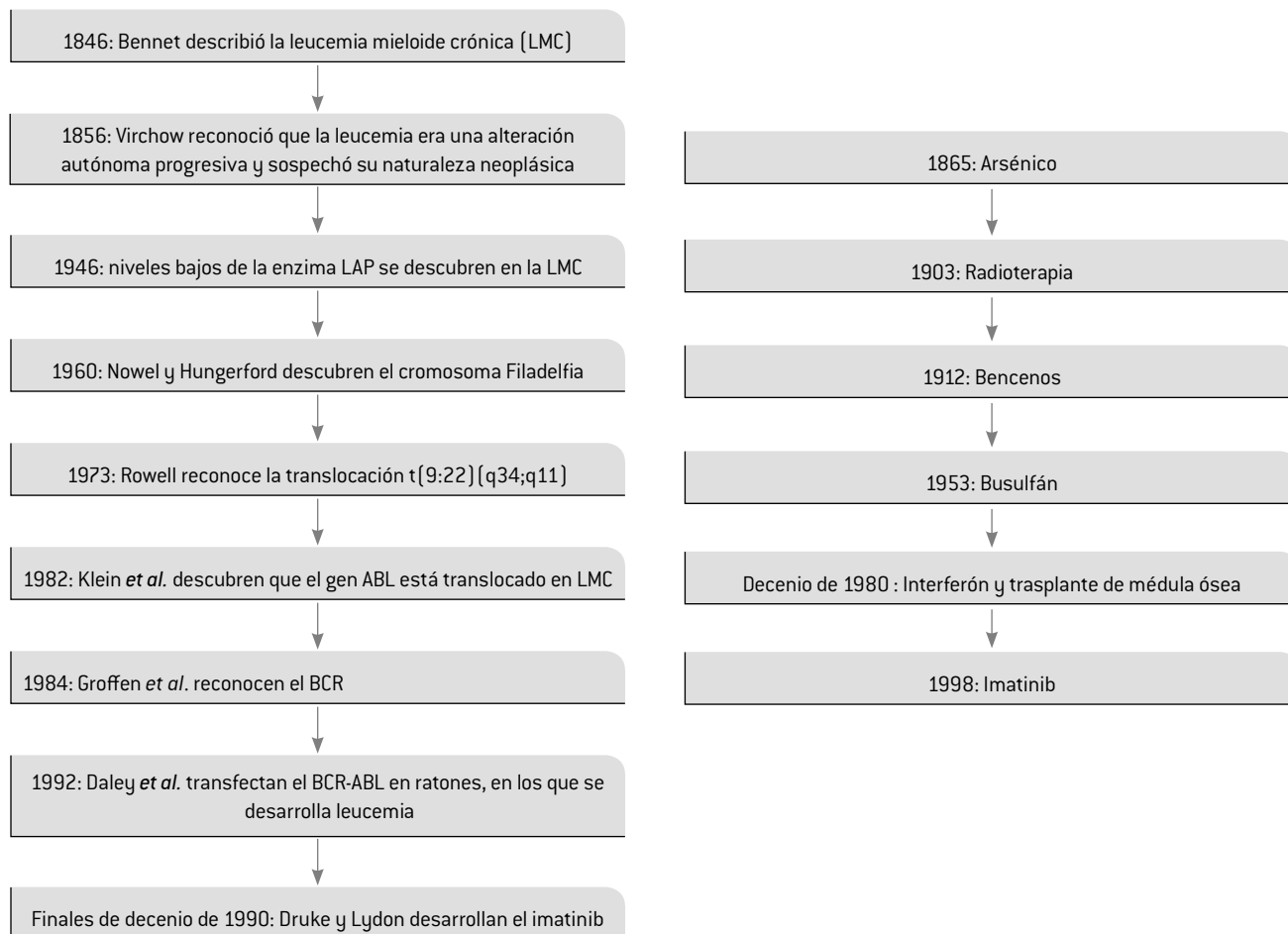
Leucemia promielocítica aguda (M3)

Aunque existen tres variantes morfológicas de M3, clásica, hipogranular o microgranular, e hiperbasófila, todas poseen la misma anormalidad citogenética y molecular, t(15;17)(q22;q21), y el mismo gen de fusión PML-RARA, la presencia del cual predice la buena respuesta a la administración del ácido holotransretinoico, y al trióxido de arsénico. El número de transcritos del gen PML-RARA también se usa para el seguimiento de la enfermedad residual mínima de esta leucemia mieloide.

Mutación JAK-2 en los síndromes mieloproliferativos

Las bases moleculares de los trastornos mieloproliferativos crónicos Ph negativos se han empezado a revelar gracias a la identificación de la mutación JAK-2 V617F (exón 14). Dicha mutación se encuentra presente en el 95% de los pacientes con policitemia vera y en el 50% de aquellos con trombocitosis esencial o con mielofibrosis, sea ésta idiopática, o esencial, secundaria a policitemia vera. Muchos pacientes con policitemia son homocigotos para la mutación JAK-2 V617F, en tanto que los que son negativos para la misma (5%) por lo

● Cuadro 50-3



regular tienen una mutación en el mismo gen, con más frecuencia en el exón 12. Este último grupo posee por lo general un recuento plaquetario y leucocítico normal o casi normal y antes de descubrirse esta mutación eran clasificados como pacientes con “eritrocitosis idiopática”.

Por su parte, los pacientes con trombocitosis esencial y la mutación JAK-2 V617F tienen una mayor concentración de hemoglobina y un recuento mayor de leucocitos, características similares a las de los enfermos con policitemia.

Además, la mutación JAK-2 V617F también se ha encontrado en pacientes que desarrollan trombosis venosa portal, esplénica o esplácnica; en estos casos, de no haber características para el diagnóstico de un síndrome mieloproliferativo clásico se deben designar como pacientes con un “trastorno mieloproliferativo no clasificado”. La estrategia diagnóstica basada en el estado mutacional de JAK-2 en la policitemia vera se muestra en la figura 50-2.

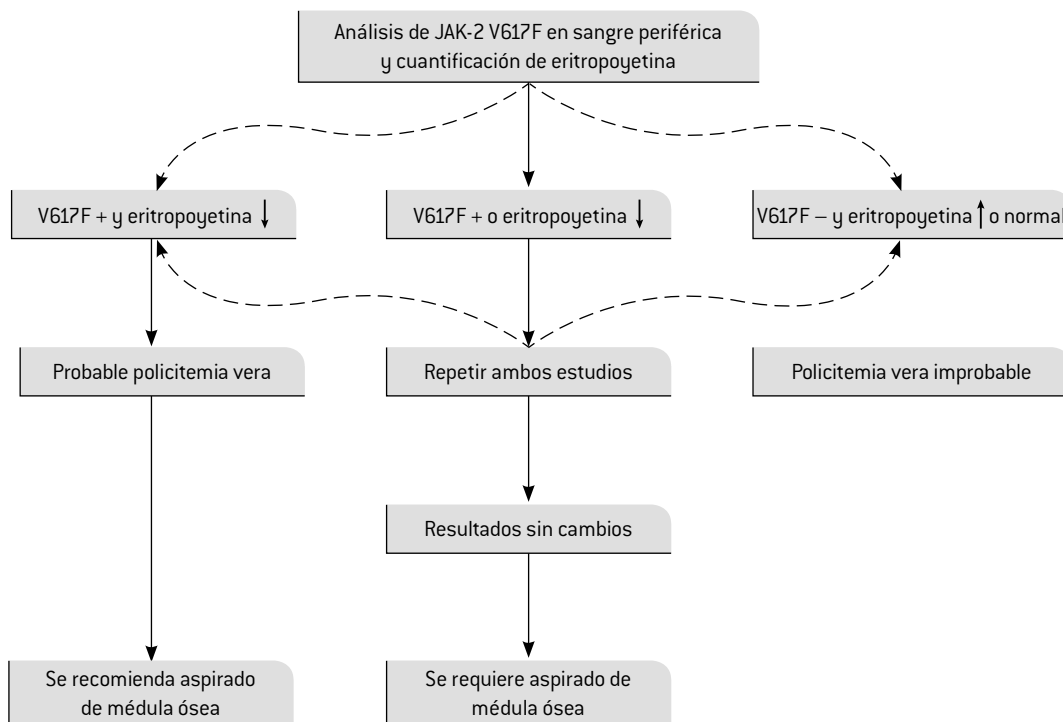
La figura 50-3 muestra la clasificación de los trastornos mieloproliferativos según su patogenia molecular.

● Estrategias para la detección de enfermedad residual

Desde hace varios decenios, una de las preguntas que se hace el médico participante en el tratamiento de padecimientos oncohematológicos es en qué momento suspender o seguir con la terapia de consolidación, con base en la información sobre si la enfermedad ha sido o no erradicada en su totalidad.

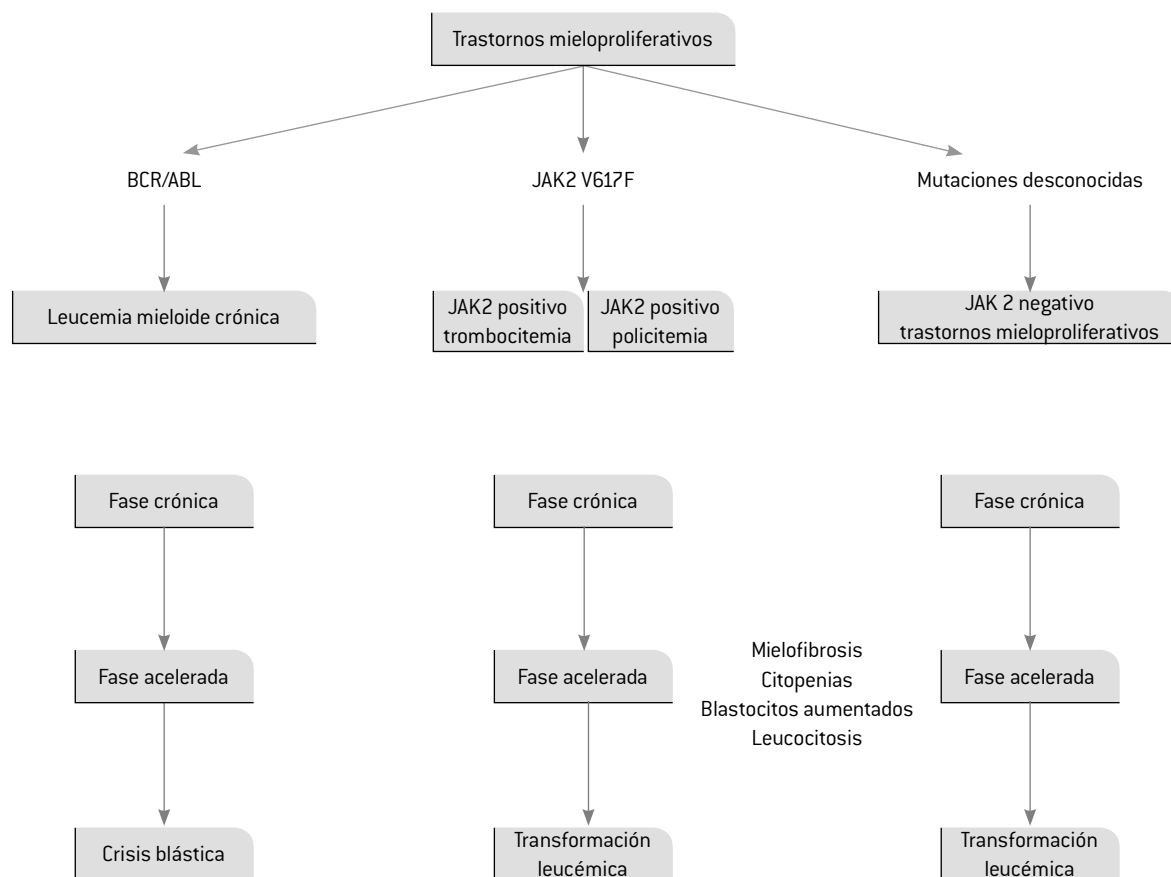
El término de enfermedad residual, como ya se mencionó, se refiere a la masa tumoral que persiste en un enfermo después de haber completado un esquema de tratamiento considerado como completo o eficaz. Es universalmente aceptado que cuando un individuo con leucemia aguda tiene una o más células malignas por cada 1000 células normales (10⁻³), la recaída ocurrirá tarde o temprano. Sin embargo, no está del todo claro qué ocurre con los que tienen una masa tumoral residual de 10⁻⁴ o 10⁻⁵, es decir, una célula maligna por cada 10000 o 100000 células benignas. Lo que sí parece definitivo es que para entender cuáles son las cifras decisivas para las diferentes variantes de leucemias, linfomas y mielomas, es menester disponer de métodos que permitan detectar el menor número posible de células neoplásicas.

Los métodos morfológicos y citogenéticos comunes distan mucho de poseer la sensibilidad necesaria para este propósito. En la actualidad, los métodos moleculares y los inmunológicos que usan citometría de flujo son los mejores candidatos para cumplir con el requisito de sensibilidad. Es relativamente común que se establezca cierta forma de rivalidad respecto a la superioridad de uno de estos métodos, moleculares o inmunológicos, cuando en la práctica no es así. En ciertas condiciones, los métodos basados en la detección de genes son mejores que los que se fundamentan en el análisis de antígenos celulares, en tanto que en otras ocurre exactamente lo contrario. En lugar de alimentar esta absurda rivalidad, es más apropiado conocer las indicaciones precisas de cada método y en algunas circunstancias utilizar ambos de manera



● **Figura 50-2**

Estrategia diagnóstica de la policitemia vera según el resultado del análisis mutacional de JAK-2.



● **Figura 50-3**
 Clasificación de los trastornos mieloproliferativos según su patogenia molecular.

complementaria. Así, existe una variante de la citometría de flujo que permite el aislamiento de poblaciones celulares con una pureza superior al 99% que se conoce más por su nombre en inglés de *cell sorting* (fig. 50-4, encarte a color). Al combinar el *cell sorting* para preseleccionar células por su fenotipo antigénico con el análisis molecular de éstas, se dispone de un método de detección de enfermedad residual que ejemplifica de modo insuperable cómo se complementan estas dos técnicas.

Antígenos HLA

En el arsenal terapéutico de las neoplasias hematológicas, el trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales ocupa un lugar cada día más importante. En los casos de trasplante alógeno, la selección del donante debe hacerse cuidadosamente en busca de la mayor compatibilidad de los antígenos HLA del donador y del receptor. De mayor importancia para el trasplante hematopoyético son los antígenos HLA-A y HLA-B de la clase I, y HLA-DR de la clase H. Los antígenos HLA-DR se pueden distinguir por una combinación de ASO-PCR con RFLP-PCR, pero el número de alelos

(variantes) de HLA-A y HLA-B es demasiado grande para analizarse por este método, por lo que se prefiere las técnicas de hibridación. En comparación con los métodos serológicos tradicionales, los métodos moleculares ofrecen mucha mayor resolución y mejor objetividad en la tipificación.

Marcadores polimorfos para el seguimiento del trasplante

En las semanas siguientes al trasplante de células precursoras pluripotenciales se establece un estado de quimerismo hematopoyético, cuya demostración por métodos de laboratorio constituye información oportuna sobre el éxito o fracaso del injerto. Cuando hay diferencias de género entre el receptor y el donador, el análisis de los cromosomas sexuales por el método de FISH en las células hematopoyéticas es una herramienta muy útil. Cuando existen diferencias en los grupos sanguíneos, la demostración de los mismos por citometría de flujo puede ser también de utilidad. Sin embargo, en muchos casos en que estos marcadores de detección técnicamente sencilla no permiten distinguir las células provenientes del donador del injerto de aquéllas del receptor, es necesario recurrir al análisis de los marcadores polimorfos. Se conocen diversas clases de marcadores polimorfos:

- Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por las siglas en inglés de *single nucleotide polymorphism*). Se trata, como su nombre indica, de alelos que difieren en un solo nucleótido. En general, tienen un uso limitado en la actualidad, con excepción de aquellos SNP que alteran un sitio de restricción y cuyo potencial diagnóstico está en valoración.
- Polimorfismo de repeticiones de secuencias cortas (STR, del inglés *short tandem repeat*). El polimorfismo consiste en dinucleótidos, trinucleótidos o tetranucleótidos que se repiten en un número variable de veces y siguen un patrón de herencia mendeliana. Estos marcadores sirven para distinguir entre cromosomas de diferente origen y también para distinguir entre células de diferentes personas, lo que resulta útil en problemas de paternidad, en medicina forense y para determinar el grado de quimerismo hematopoyético (fig. 50-5, encarte a color). Dado el tamaño relativamente pequeño de las regiones polimorfas, estos marcadores se pueden analizar por PCR y electroforesis en geles de alta resolución. Por ello, se tiene la ventaja adicional de que su estudio requiere muy poco material.
- Polimorfismo de número variable (VNTR, del inglés *variable number tandem repeat*). Se trata de secuencias repetidas de mayor tamaño que los STR, por lo que su análisis no puede realizarse por PCR y en consecuencia son de utilidad limitada en la práctica clínica actual.

Trombofilia: mutación Leyden del factor V

A manera de ejemplo sobre la utilidad de las técnicas de biología molecular, en el estudio de pacientes con procesos trombóticos se describe la mutación Leyden del factor V, por tratarse de una situación muy demostrativa del potencial de estos métodos para la comprensión de las enfermedades que afectan al ser humano. Esta mutación del factor V de la coagulación, que toma su nombre de la Universidad de Leyden, Holanda, donde se describió por primera vez, consiste en la sustitución de una guanina por una adenina en la posición 1691 y explica a la gran mayoría de los trombofilicos que cursan con el fenotipo de resistencia a la proteína C activada en la población caucásica. La presencia de la mutación Leyden aumenta de manera significativa el riesgo de trombosis en individuos heterocigotos y aún más en homocigotos. Dado que afecta a un sitio de restricción para la enzima Mni I, su detección es muy sencilla por RFLP-PCR (fig. 50-6, encarte a color).

En la población mestiza mexicana, la mutación Leyden de factor V explica sólo una fracción de los casos de trombofilia en pacientes con el fenotipo de resistencia a la proteína C activada, pero es posible que haya otras mutaciones en éste y otros factores de la coagulación que expliquen la tendencia a la trombosis en este grupo étnico. Otras alteraciones citadas en la resistencia a la proteína C activada son las mutaciones Cambridge, Hong-Kong (fig. 50-6, encarte a color), y Liverpool del factor V. Las técnicas de biología molecular son sin duda las herramientas más apropiadas para analizarlas. Para citar otros ejemplos, la detección de la mutación 20210

G-A de la protrombina, y la mutación 677C-T del gen de la reductasa de metilentetrahidrofolato (MTHFR), vinculado con la homocisteinemia, forman parte del perfil de estudio actual del paciente con trombofilia.

Hemocromatosis

La hemocromatosis hereditaria es un defecto caracterizado por la asimilación excesiva de hierro, que se le ha relacionado con mutaciones en el gen HFE. Hasta ahora se han identificado dos mutaciones en este gen, H63D (cambio de una histidina por un ácido aspártico en la posición 63) y C282Y (cambio de una cisteína por una tirosina en la posición 282). La enfermedad es clínicamente benigna en presencia de la primera mutación, en tanto que la segunda se vincula con un cuadro clínico más grave.

En ninguno de los dos casos, las mutaciones afectan sitios de restricción, por lo que es necesario recurrir a amplificaciones específicas para alelos (ASO-PCR). Para realizar la detección de las dos mutaciones y los dos alelos normales, se requieren cuatro amplificaciones distintas. Dado que los productos de amplificación que contiene el sitio 63 son de menor tamaño que los del sitio 282, es posible mezclar las reacciones. Así, en un tubo se amplifican el alelo normal C282 y el alelo mutado D63, en tanto que en otro se amplifican los alelos Y282 y H63 (fig. 50-7, encarte a color). En este capítulo se han descrito algunas aplicaciones de las técnicas de biología molecular en hematología con la finalidad de que el lector comprenda los fundamentos, en el entendimiento de que existen variantes que son del dominio del especialista. Se han usado ejemplos de algunas de estas aplicaciones con el fin de recalcar la utilidad clínica que ya tienen todas estas herramientas de análisis para el paciente con enfermedades hematológicas. Es importante hacer hincapié en que este capítulo no pretende ser exhaustivo y que hay muchas otras alteraciones moleculares en padecimientos hematológicos susceptibles de ser estudiadas por los métodos moleculares.

Es de esperarse que, en los años por venir, el número de aplicaciones de la biología molecular en ésta y otras ramas de la práctica médica siga en crecimiento exponencial. Por ello, el médico que participa en el diagnóstico y el tratamiento de enfermos hematológicos y el profesional del laboratorio deben contar con un conocimiento y comprensión elementales sobre estos métodos, sus fundamentos, sus aplicaciones y sus limitaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Beutler E.** Genetic principles and molecular biology. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;125-136.
- Viswanatha DS, Larson RS.** Técnicas moleculares en el diagnóstico de neoplasias hematopoyéticas. En: Henry, JB (editor). El Laboratorio en el diagnóstico clínico. Madrid, España: Marbán Libros, 2005;1355-1371
- Lillington D, Debernardi S, Young BD.** En: Molecular cytogenetics. Molecular Hematology, 2nd ed. Provan D, Gibben JG (eds.) Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2005;18-24.

- Provan D, Gribben JG.** Detection of minimal residual disease in hematological malignancies. En: *Molecular Hematology*, 2nd ed. Provan D, Gribben JG (eds.) Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2005:53-71
- Andrews NC.** The molecular basis of iron metabolism. En: *Molecular Hematology*, 2nd ed. Provan D, Gribben JG (eds.) Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2005:150-158.
- Jiménez CE.** Manual de técnicas de biología molecular básica. 1^a ed. Editorial Prado, México, D.F. 2004:1-37.
- Baty D, Kwiatowski T, Mehan D, Harris A, Pippard MJ, Goudie D.** Development of a Multiplex ARMS Test for Mutations in the HFE gene Associated with Hereditary Haemochromatosis. *J Clin Pathol*, 1998;51:73-74.
- Baysal E, Huisman T.** Detection of common deletion of alpha-thalassemia-2 determinants by PCR. *Am J Hematol*, 1994;46:208-213.
- Druker BJ.** Chronic myeloid leukemia. En: Provan D, Gribben J (eds.). En: *Molecular hematology*. 2a. ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2005:72-81.
- Reyes NVA.** Talasemia-alfa en 100 pacientes con anemia microcítica y/o hipocrómica por PCR. Tesis, Universidad de las Américas, Puebla, 1995.
- Ruiz AGJ, López MB, Santellán OMR, Abreu DG, Reyes NVA, Ruiz AA, Garcés EJ.** Follow-up of hemopoietic chimerism in individuals given allogeneic hemopoietic stem cell allografts using an immunosuppressive non-myeloablative conditioning regimen: a prospective study in a single institution. *Leukemia Lymph*, 2002;43:1509-1511.

Valores normales y pruebas especiales en el laboratorio de hematología

51

Dr. Carlos Almaguer Gaona

● Biometría hemática

● Cuadro 51-1

Cifras normales de hemoglobina y hematócrito a nivel del mar

	Varones	Mujeres	Recién nacidos
Hemoglobina (g/dl)	16.0 ± 2.0	14.0 ± 2.0	16.5 ± 2.0
Hematócrito (%)	46 ± 7.0	42 ± 5	50 ± 6
Eritrocitos (× 10 ⁶ /μl)	5.2 ± 0.8	4.6 ± 6	4.7 ± 0.8

● Cuadro 51-2

Valores de referencia del recuento diferencial de leucocitos en adultos. La mediana de la cuenta de leucocitos totales normal, en hombres y en mujeres, es de 7800/μl, con un rango de 4400 a 11 300/μl

Tipos de célula	Porcentaje	Valores absolutos
Linfocitos	36 ± 14	900 a 3200/μl
Eosinófilos	2.0 ± 1.9	22 a 330/μl
Basófilos	0.7 ± 0.5	0 a 160/μl
Monocitos	4 ± 3.4	0 a 500/μl
Granulocitos	60 ± 14	1400 a 6700/μl
Neutrófilos	59 ± 13	1300 a 6600/μl
Blastos	0	0
Mielocitos	0	0
Metamielocitos	0	0
Núcleo en banda	8 ± 3	0 a 620/μl
Núcleo segmentado	51 ± 15	1845 a 6800/μl

● Cuadro 51-3

Valores normales de los índices eritrocitarios secundarios

Concentración media de hemoglobina globular (CMHG)	31-35 (g/dl/glóbulo rojo)
Volumen globular medio (VGM)	80-95 femtolitros (fl)
Hemoglobina globular media (HGM)	27-34 picogramos (pg/glóbulo rojo)
Variación en la distribución del tamaño de los eritrocitos (RDW)	12-14%

● Cuadro 51-4

Recuento de reticulocitos

Valores normales	<ul style="list-style-type: none"> • Varones: 0.5-1.5% del total de eritrocitos • Mujeres: 0.5-2.5% del total de eritrocitos • Niños: 0.4-4% del total de eritrocitos • Recuento absoluto de reticulocitos: 50-100/10⁹/L.* (0.5-1.5%)
Fundamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Se usa en el diagnóstico diferencial de las anemias (clasificación fisiopatológica, regenerativa en comparación con arregenerativa) • Un incremento en el recuento de reticulocitos implica un aumento en la producción de los glóbulos rojos por la médula ósea • Es un glóbulo rojo recién liberado de la médula ósea (< 48 h), contiene RNA que se tiñe con una tinción supravital (azul de cresilo brillante)

*Muestra

● **Cuadro 51-5**

Recuento de plaquetas

Valores normales	Adultos: $150-400 \times 10^3/\mu\text{l}$ Niños: $150-450 \times 10^3/\mu\text{l}$
Generalidades	<ul style="list-style-type: none"> Las plaquetas se originan a partir del citoplasma del megacariocito en la médula ósea La vida media de las plaquetas es de 7.5 días
Fundamento	<ul style="list-style-type: none"> El recuento de plaquetas forma parte de las pruebas sistemáticas en el estudio de pacientes con problemas hemorrágicos, que ocurren por trombocitopenia, uremia, trastorno hepático o enfermedades malignas y en la vigilancia de padecimientos relacionados con hipoplasia medular
Valores críticos	$< 20 \times 10^3/\mu\text{l}$ puede relacionarse con hemorragia espontánea $> 600 \times 10^3/\mu\text{l}$ puede relacionarse con trombosis

● **Tinciones especiales en el laboratorio de hematología**● **Cuadro 51-6**

Resultado de tinciones citoquímicas en la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) de las leucemias agudas

Clasificación FAB	Histoquímica
M0	Negativa
M1	Sudán negro B, MPO y esterasa de cloracetato+
M2	Sudán negro B, MPO y esterasa de cloracetato+
M3	Sudán negro B, MPO y esterasa de cloracetato+
M3V	Sudán negro B, MPO y esterasa de cloracetato+
M4	Sudán negro B, MPO y esterasa de cloracetato y esterasa de naftilo α +
M4E	Sudán negro B, MPO y esterasa de cloracetato y esterasa de naftilo α +
M5A	PAS y esterasa de naftilo α +
M5B	PAS y esterasa de naftilo α +
M6	PAS+
M7	Peroxidasa plaquetaria+ en microscopía electrónica; esterasa de naftilo α

PAS: ácido peryódico de Schiff; MPO: mieloperoxidasa.

● **Cuadro 51-7**

Valores normales de citofluorometría

Célula	Antígeno leucocitario	Intervalo de referencia (%)
Linfocito T	CD2	68-89
	CD3	60-87
	CD4	31-58
	CD5	61-88
	CD7	73-94
	CD8	13-40
Linfocito B	CD10	0-2
	CD19	6-23
	CD20	5-15
	K (κ)	3-10
	λ (λ)	1-5
Mielocítico/ monocítico	CD13	0-2
	CD14	0-2
Citolítico natural	CD16+, CD56+ y CD3-	4-26
	CD34	0-1

CD: cluster of differentiation.

● **Cuadro 51-8**

Actividad (puntuación) de la fosfatasa alcalina leucocitaria (los valores son apreciativos)

Valores normales	Fluctúan entre 15 y 130 (30 a 90)
Fundamento	La actividad de la fosfatasa alcalina en los tejidos hematopoyéticos es evidente en el citoplasma de neutrófilos, osteoblastos, endotelio vascular y algunos linfocitos La prueba se realiza en frotis de sangre periférica de pacientes con leucocitosis, ya que es útil para diferenciar entre leucemia granulocítica crónica (LGC) y una reacción leucemoide
Valor diagnóstico	Los neutrófilos del 90% de pacientes con LGC tienen una actividad baja

● **Cuadro 51-9**

Valores normales de fragilidad osmótica. Incubación: 24 h

Cloruro de sodio (conc. en g/dl)	Porcentaje de hemólisis	
	Antes de la incubación	Después de la incubación
0.85	0	0
0.75	0	0-5
0.65	0	0-10
0.60	0	0-40
0.55	0	15-70
0.50	0-5	40-85
0.45	5-45	55-95
0.40	50-90	65-100
0.35	90-99	75-100
0.30	97-100	85-100
0.20	97-100	95-100
0.10	100	100

● **Cuadro 51-10**

Cuerpos de Heinz

Valores normales	< 30% de cuerpos de Heinz presentes
Características	Los cuerpos de Heinz son inclusiones intracelulares insolubles de hemoglobina, unidas a la membrana de los eritrocitos
Presentación	Son poco comunes excepto en la deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G-6PD), inmediatamente después de la hemólisis y en los pacientes con variantes de hemoglobinas inestables
Mecanismo de producción	La desnaturalización oxidativa de la molécula de hemoglobina origina la formación de los cuerpos de Heinz

● **Cuadro 51-11**

Deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G-6PD).

Prueba cuantitativa

Valores normales	8.3 ± 1.6 UI* por gramo de hemoglobina (g/Hb)
Fundamento	Es una anemia hemolítica hereditaria ligada al cromosoma X Habitualmente ocurren ataques hemolíticos agudos que se originan por la ingestión de medicamentos, habas, o por infecciones víricas o bacterianas La hemólisis por deficiencia de G-6PD se relaciona con la formación de cuerpos de Heinz en los eritrocitos La prueba debe practicarse después de la recuperación del ataque agudo, una vez que transcurran al menos seis semanas
Muestra	Sangre venosa anticoagulada con EDTA

● **Cuadro 51-12**

Prueba de Brewer (de cribado o selección) para detectar deficiencia de G-6PD

Valores normales	Positivo: la sangre del paciente cambia a color rojo oscuro Negativo: no hay cambio en el color de la sangre Nota: verifíquese que los testigos positivo y negativo muestren los resultados esperados
Fundamento	La hemoglobina del paciente se transforma en metahemoglobina, al utilizar el nitrato de sodio como oxidante y el azul de metileno como reductor Si los eritrocitos contienen suficiente G-6PD, la hemoglobina no se transforma en metahemoglobina
Indicación	En el diagnóstico específico de las anemias hemolíticas de la infancia. Es una prueba cualitativa
Precaución	Durante una crisis de hemólisis intravascular sufren más daño los eritrocitos más viejos, pues éstos contienen menos G-6PD, y sobreviven los más jóvenes, que contienen niveles más altos de la enzima (neocitos) En consecuencia, se debe esperar al menos seis semanas después de un ataque hemolítico para que esta prueba pueda detectar la población más susceptible de eritrocitos

● **Cuadro 51-13**

Prueba para células falciformes o de inducción de drepanocitos (hemoglobina S)

Valores normales	Ausente en el adulto
Generalidades	Es una anemia hemolítica hereditaria La anemia drepanocítica es causada por una hemoglobina anormal, la HbS Es una hemoglobinopatía
Muestra	Sangre venosa anticoagulada con EDTA
Fundamento	La prueba se efectúa removiendo oxígeno del eritrocito El eritrocito con la hemoglobina normal retiene su forma, el que contiene HbS toma una forma de hoz o de media luna Es una prueba presuntiva para detectar HbS Es una prueba+ (HbS presente), gran número de eritrocitos adoptan la forma típica de media luna o drepanocito Las pruebas positivas son 99% verdaderas La diferenciación entre "enfermedad" (homocigoto) y "carácter" (heterocigoto) se hace con electroforesis de hemoglobina

● **Cuadro 51-14**

Prueba de hemólisis ácida o de Ham para diagnosticar hemoglobinuria por roxística nocturna (HPN)

Valores normales	Negativa o hemólisis < 1%
Valores diagnósticos	10-50% de hemólisis
Fundamento	La HPN es una anemia hemolítica causada por un aumento en la sensibilidad de los eritrocitos a la lisis mediada por complemento El mismo defecto lo tienen también los leucocitos y plaquetas del paciente

● **Cuadro 51-15**

Hierro sérico, saturación de la transferrina y capacidad total de fijación (unión) de hierro

Hierro sérico	Varones: 60-150 µg/dl Mujeres: 60-150 µg/dl Niños: 50-120 µg/dl Recién nacidos: 100-250 µg/dl
Saturación de la transferrina	Varones: 10-50% Mujeres: 15-50%
Capacidad total de fijación de hierro	Varones: 250-435 µg/dl Mujeres: 250-435 µg/dl
Fundamento	Son cuantificaciones de laboratorio importantes en el diagnóstico diferencial de la anemia por deficiencia de hierro (ferropénica) La saturación de transferrina es un cálculo matemático (%) que se obtiene dividiendo el hierro sérico entre la capacidad total de fijación de hierro a la transferrina y multiplicando el resultado por 10 La transferrina es la proteína que transporta al hierro; es sintetizada en el hígado
Muestra	Sangre venosa coagulada

● **Cuadro 51-16**

Ferritina sérica

Valores normales	Varones: 15-300 (mediana de 100) µg/L Mujeres: 15-200 (mediana de 30) µg/L Niños: 30-140 µg/L Recién nacidos: 30-200 µg/L
Características	La FS es un complejo de hidróxido férrico (Fe ²⁺) y una proteína (apoferritina) que se almacena en el sistema reticuloendotelial
Importancia clínica	La FS refleja las reservas corporales de hierro; es el indicador no cruento más confiable del estado del hierro corporal total 1 µg de FS = 10 mg de hierro almacenado
Valor diagnóstico	Es más específica y sensible que la concentración de hierro o la saturación de transferrina sérica para el diagnóstico de la deficiencia de hierro La FS disminuye antes que los demás parámetros bioquímicos y morfológicos y antes que ocurra la anemia Solamente el hierro de la médula ósea desaparece antes que la ferritina en el suero (cuadro 47-17)

● **Cuadro 51-17**

Tinción de hierro en médula ósea. Tinción de Pearls o de azul de Prusia

Valores normales	Médula ósea: hasta 33% de sideroblastos presentes Sangre periférica: no debe haber sideroblastos
Valor diagnóstico	Es la prueba que con más seguridad indica la deficiencia de hierro: la presencia de hierro tisular descarta la deficiencia de este metal El hierro de la médula ósea desaparece antes que ocurran los cambios bioquímicos y morfológicos en la sangre periférica
Fundamento	En la médula ósea, los normoblastos contienen gránulos de hierro capaces de teñirse que se conocen como sideroblastos Los eritrocitos que contienen hierro teñible se denominan siderocitos. Los sideroblastos en anillo, con los gránulos de hierro alrededor del núcleo, se observan en las anemias rebeldes

● **Cuadro 51-18**

Electroforesis de hemoglobina

Valores normales (del adulto)	Hemoglobina A1: 96.5-98.5% Hemoglobina A2: 1.5-3.5% Hemoglobina F: 0-1%
Fundamento	De los diferentes tipos de hemoglobina anormales (hemoglobinopatías), las más conocidas son HbS (causante de la anemia drepanocítica) y la HbC (que provoca una anemia hemolítica leve) La anomalía más común es un incremento significativo de la HbA ₂ , que es diagnóstica de las talasemias, en particular del carácter de la talasemia β

● **Pruebas de coagulación y fibrinólisis**● **Cuadro 51-19**

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)

Valores normales	30-40 s
Fundamento	El TTPa se indica para detectar deficiencias en la vía intrínseca de la coagulación y vigilar la anticoagulación con heparina Es una prueba ordinaria Sangre venosa anticoagulada con citrato de sodio Se practica junto con un tiempo de protrombina. Entre ambos detectan aproximadamente el 95% de los defectos de coagulación

● **Cuadro 51-20**

Tiempo de protrombina (TP)

Valores normales	11.0-15.0 s, tromboplastina de conejo* 10.0-12.0 s, tromboplastina humana recombinante*
Fundamento	El TP es una de las pruebas sistemáticas usadas en el estudio de los problemas de coagulación Mide los siguientes factores de coagulación: protrombina, fibrinógeno, factor V, factor VII y factor X Se utiliza para vigilar a los pacientes tratados con anticoagulantes orales (cumarínicos)
Muestra	Sangre venosa anticoagulada (citrato de sodio) Se creó por las diferencias existentes en la sensibilidad de las tromboplastinas comerciales; se comparan con un preparado estándar internacional Se da a conocer junto con el TP del paciente
* INR (Índice Internacional Normalizado).	

● **Cuadro 51-21**

Índice Internacional Normalizado (INR, International Normalized Ratio)

Valores normales	2.0 a 4.0, según el grado de anticoagulación requerida
Fundamento	Es un cálculo matemático que toma en consideración el ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) de la tromboplastina y un tiempo de protrombina (TP) de control Su propósito es estandarizar los resultados del TP en los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante con cumarínicos Es el TP que se obtendría si se usara el reactivo de tromboplastina humana de referencia

● **Cuadro 51-22**

Factor von Willebrand (VIII: fvW)

Valores normales	Adultos = 50-160%
Muestra	Sangre venosa anticoagulada (citrato de sodio)
Fundamento	El factor vW es parte integral de la molécula del factor VIII Confiere adhesividad plaquetaria a la superficie endotelial de los vasos sanguíneos, principalmente los capilares

● **Cuadro 51-23**

Intervalos normales en la agregometría

Agonista	Porcentaje de agregación
10 ADP*	71-88
5 μ M ADP	69-88
1 μ M ADP	13-58
0.5 μ M ADP	7-23
2 μ g/ml colágeno	70-94
1 μ g/ml colágeno	26-98
5 μ M/adrenalina	78-88
0.5 μ M/adrenalina	17-91
0.024 unidades/ml trombina	65-96
20 μ g/ml mAb γ (anticuerpo monoclonal)	63-96
5 μ M TRAP**	63-96

*ADP: difosfato de adenosina.

**TRAP: péptido agonista del receptor de la trombina.

● **Cuadro 51-24**

Productos de degradación de la fibrina (PDF)

Valores normales	Negativa a una dilución de 1:4 o < 10 μ g/ml Cuando la fibrina es degradada por la plasmitta, se producen los cuatro fragmentos que se identifican con las letras X, Y, D y E Cuando estos productos están en exceso en la circulación, tienen un efecto anticoagulante Se practica esta prueba para establecer el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada (CID) y trastornos tromboembólicos
Muestra	Sangre venosa coagulada con trombina + un inhibidor de la fibrinólisis

● **Cuadro 51-25**

Dímero D

Valores normales	Cuantitativo: < 250 ng/ml o < 0.25 mg/L Cualitativo: no debe haber fragmentos de dímero D presentes
Fundamento	Los dímeros D se producen por la acción de la plasmitta sobre los enlaces cruzados de la fibrina Esta prueba se utiliza en el diagnóstico de la CID y en el seguimiento de la trombosis venosa La prueba del dímero D es más específica para la CID que los PDF La prueba verifica la fibrinólisis <i>in vivo</i> , pues los dímeros D se producen solamente por la acción de la plasmitta sobre los enlaces cruzados de la fibrina, y no por su acción sobre el fibrinógeno no coagulado a los PDF Una prueba positiva para el dímero D es una prueba presuntiva de CID
Muestra	Sangre venosa anticoagulada con citrato de sodio

● **Cuadro 51-26**

Tiempo de sangrado

Valores normales	1-7 minutos
Valor diagnóstico	> 15 minutos
Fundamento	Refleja la capacidad de adherencia y agregación plaquetaria Está indicada cuando se sospecha hemorragia por problemas plaquetarios cuantitativos o funcionales, o ambos
Muestra	Es una prueba que se realiza <i>in vivo</i> efectuando una incisión pequeña en la piel del antebrazo o el lóbulo de la oreja
Condiciones previas a la prueba	No ingerir ácido acetilsalicílico (aspirina) u otro antiagregante plaquetario en los siete días previos. El recuento plaquetario debe ser > 100 000/ μ l

● **Cuadro 51-27**

Anticoagulante lúidico

Valores normales	26-51 segundos. Proporción: 0.95-1.47
Muestra	Plasma citratado
Fundamento	Los anticoagulantes lúpicos son anticuerpos (IgG o IgM) específicamente dirigidos contra fosfolípidos aniónicos, cardiolipinas y fosfatidilserinas que intervienen en las reacciones de coagulación La presencia de estos anticoagulantes se relaciona con problemas hemostáticos, principalmente, aunque no exclusivamente, trombóticos

● **Cuadro 51-28**

Resistencia del factor V a la proteína C activada

Valores normales	≥ 120 segundos
Valores positivos	< 120 segundos
Importancia	La resistencia del factor V a la inactivación es causa importante de trombofilia El 90% de los casos se debe a la mutación de Leyden del factor V
Fundamento	El efecto anticoagulante de la proteína C está muy disminuido

● **Cuadro 51-29**

Actividad de las proteínas C, S y antitrombina (AT)

Valores normales	C: 60-150% S: 66-122% AT: 85-122%
Fundamento	C: inactiva a los factores V y VIII activados (Va y VIIIa) S: es el cofactor de la proteína C para inactivar a los factores Va y XIIa
Muestra	Sangre venosa anticoagulada con citrato de sodio*

*En las pruebas de coagulación la proporción entre citrato de sodio y plasma debe ser 1:9.

El frotis de la sangre periférica en las enfermedades más frecuentes

52

Dra. Luz del Carmen Tarín Arzaga

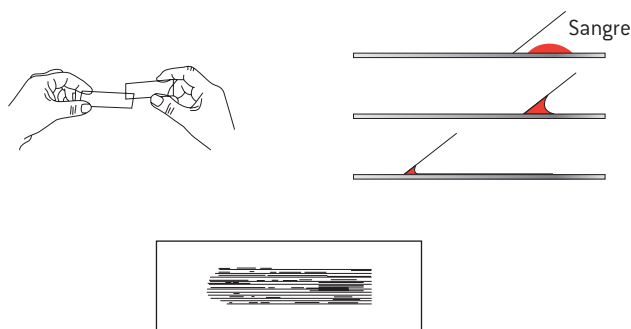
● El frotis de la sangre periférica

El frotis de sangre periférica es un examen que proporciona información acerca del número y forma de las células sanguíneas a través de una inspección visual con la ayuda del microscopio. Es útil como complemento de la biometría hemática que nos ayuda en el diagnóstico de gran parte de las enfermedades hematológicas.

La sangre se obtiene por punción venosa; se coloca y extiende en un portaobjetos, teñida con un colorante especial y examinada al microscopio (figs. 52-1 y 52-2).

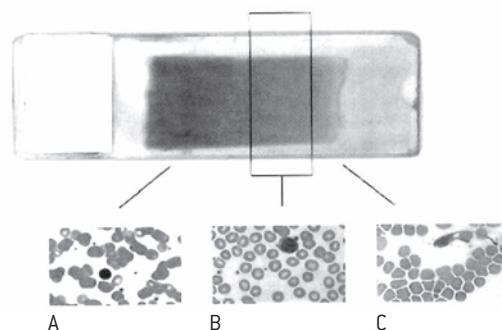
Para una valoración adecuada de la sangre periférica, son importantes algunos aspectos, como la técnica del extendido, la tinción y el sitio del frotis donde se realizará la valoración.

Es posible obtener información sobre la morfología de todos los tipos de células sanguíneas, un estimado aproximado del número de leucocitos y plaquetas, y el recuento relativo por tipo de leucocitos, obtenido al contar 100 de estas células.



● **Figura 52-1**

Técnica para la extensión del frotis de sangre periférica. Se coloca una gota de sangre en el tercio proximal de un portaobjetos, se extiende hasta el tercio distal después de tocarla con el borde de otro portaobjetos. Posteriormente se tiñe con una tinción supravital, como la de Wright.

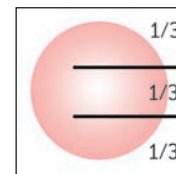
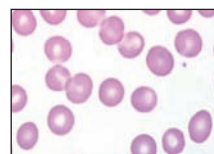


● **Figura 52-2**

Partes en el frotis de la sangre periférica: A, muy grueso. B, sitio ideal para valoración; las células aparecen separadas lo suficiente para reconocerlas. C, cola o filo; las células en este sitio han sufrido alteraciones durante la extensión.

Eritrocito normal

El eritrocito mide aproximadamente $7\ \mu\text{m}$ de diámetro; debido a su forma bicóncava, se aprecia una palidez central que corresponde a una tercera parte de su diámetro. Una forma sencilla de valorar su tamaño es compararlo con el núcleo del linfocito, que en condiciones normales es casi de la misma dimensión. Aparecen como las células más abundantes en el frotis de sangre periférica.



Neutrófilo



Los neutrófilos pueden ser, según las características de su núcleo, bandas o segmentados. Cuando el núcleo está separado por filamentos, es un neutrófilo segmentado. Un neutrófilo maduro tiene un diámetro de 12 a $14\ \mu\text{m}$ y un núcleo multilobulado

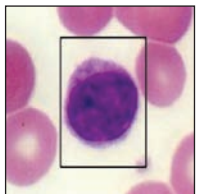
característico. Normalmente el núcleo tiene un máximo de tres segmentos. El citoplasma está ligeramente teñido con presencia de gránulos azurófilos.

El neutrófilo es el leucocito más abundante en sangre periférica; comprende del 35 al 70% del total.

Se llama neutrofilia al aumento del número de neutrófilos en sangre, para la cual existen múltiples causas: movilización de la reserva marginal, frecuente en situaciones de estrés; condiciones fisiológicas como ejercicio, tensión emocional, trabajo de parto, menstruación; en infecciones agudas generalizadas y localizadas; procesos inflamatorios; trastornos mieloproliferativos, como en la leucemia granulocítica crónica, o administración de esteroides, como la prednisona.

La neutropenia corresponde a una producción reducida o consumo aumentado de neutrófilos. Causas de neutropenia absoluta incluyen medicamentos (inmunosupresores, antineoplásicos, analgésicos antiinflamatorios, antibióticos, antitiroideos, sulfamidas), infecciones (parvovirus, fiebre tifoidea, paludismo, tuberculosis miliar, hepatitis), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide). La neutropenia acompañada de anemia, trombocitopenia, o de ambas, ocurre en la hipoplasia medular, las leucemias agudas, la anemia megaloblástica, el hipersplenismo y la administración de quimioterapia.

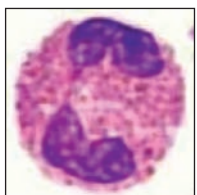
Linfocito



Los linfocitos son células de 6 a 9 μm de diámetro, con núcleo ovoide o redondo que ocupa casi el 90% de la célula; el citoplasma se observa ligeramente basófilo.

Es la segunda célula más abundante de los leucocitos, de 20 a 50%. Se observa linfocitosis en infecciones virales (mononucleosis infecciosa, hepatitis, parotiditis, rubéola, hepatitis, varicela); por micobacterias, sífilis, toxoplasma, brucelosis; infecciones crónicas, leucemia linfocítica crónica. La linfopenia se advierte en infecciones virales como la debida al VIH, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso diseminado, uso de quimioterapia, ingesta de esteroides, etcétera.

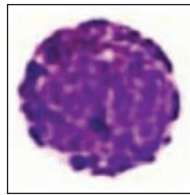
Eosinófilo



Los eosinófilos tienen un diámetro de 12 a 17 μm ; se les reconoce de manera fácil por sus grandes gránulos densamente concentrados, que se tiñen de color naranja o rojo brillante; tienen un núcleo único y generalmente bilobulado. Los eosinófilos varían de 0 a 5% de los leucocitos, por lo que en algunas ocasiones no es fácil observarlos.

Eosinofilia es el aumento de eosinófilos en sangre; las causas más frecuentes son enfermedades parasitarias, medicamentos, reacciones alérgicas, neoplasias como el linfoma, o idiopática, cuando no se determina la causa. Puede ser normal no encontrar eosinófilos en el frotis de sangre periférica.

Basófilo



Los basófilos tienen un diámetro de 10 a 14 μm ; se caracterizan por sus grandes gránulos citoplásmicos color azul intensamente oscuro que con frecuencia ocultan el núcleo bilobulado. Comprenden del 0 al 2% de los leucocitos en la sangre, y al igual que los eosinófilos, no es posible

determinar basofilia.

Es posible encontrar basofilia en procesos alérgicos, como hipersensibilidad a alimentos o medicamentos; procesos inflamatorios, como la colitis ulcerosa; endocrinopatías, como el hipotiroidismo; infecciones, como gripe, sarampión y tuberculosis, y en enfermedades mieloproliferativas, como leucemia granulocítica crónica, policitemia vera, mielofibrosis y trombocitosis.

Monocitos



Los monocitos son células grandes de 15 a 20 μm de diámetro; tienen un citoplasma pálido y vacuolado; el núcleo es irregular; con frecuencia presenta una muesca en uno de sus lados. Comprenden 1 a 5% de los leucocitos. La monocitosis sugiere la presencia de una infección crónica (tuberculosis, brucelosis, endocarditis, paludismo, rickettsiosis), proceso inflamatorio crónico (colitis ulcerosa, enteritis regional, sarcoidosis), o una neoplasia maligna (enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda).

La monocitopenia ocurre en la aplasia de la médula ósea, leucemia de células peludas o tricoleucemia, y en la terapia con esteroides.

Plaquetas

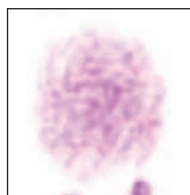


Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de sus precursores: los megacariocitos; su diámetro varía de 1 a 4 μm ; adquieren un tinte basófilo.

Las causas de trombocitopenia incluyen la púrpura trombocitopénica idiopática, hipersplenismo, leucemia aguda, anemia aplásica, anemia megaloblástica, púrpura trombocitopénica trombótica, lupus eritematoso diseminado y administración de citotóxicos, entre otras.

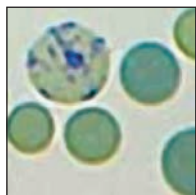
Las causas de trombocitosis son: hemorragia aguda, deficiencia de hierro, posesplenectomía, enfermedades inflamatorias crónicas y neoplasias.

Plaquetas gigantes



En plaquetas de más de 5 μm de diámetro no es posible definir los límites celulares; poseen abundantes gránulos finos basófilos. Indican aumento en la megacariopoyesis (PTI, trombocitosis esencial); también características del síndrome de Bernard-Soulier.

Reticulocitos

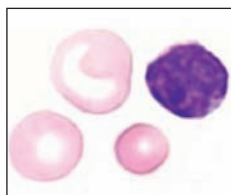


Los reticulocitos son eritrocitos jóvenes que han salido de la médula ósea y todavía no han completado su maduración. Constituyen del 0.5 al 1.5% de los eritrocitos.

Los reticulocitos no pueden ser identificados con la tinción habitual (Wright); aparecen como células de tamaño mayor que el eritrocito maduro, sin la palidez central. Una característica importante es la presencia de RNA que puede observarse con una tinción supravital con azul de cresilo brillante, que simula una redcilla, motivo por el cual recibieron el nombre.

Existe reticulocitosis severa, de hasta el 30%, en casos de anemia hemolítica descompensada, y cifras menores en la hemorragia activa y la fase de recuperación después de dar tratamiento con hierro, folatos y vitamina B₁₂ en las anemias carenciales respectivas.

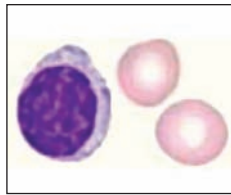
Anisocitosis



Anisocitosis es la presencia de eritrocitos de diferentes tamaños; se observa macrocitosis y microcitosis a la vez. Ocurre en la fase de recuperación de la anemia microcítica por la liberación de la médula ósea de eritrocitos más jóvenes, los cuales son de mayor

diámetro. Un ejemplo es cuando se ha iniciado tratamiento con hierro en la anemia ferropénica. También es posible observarlo en otras formas de anemia o en pacientes transfundidos que tienen una población anormal de glóbulos rojos, ya sea microcítica o macrocítica.

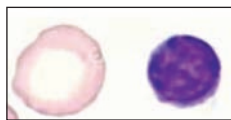
Microcitosis



Presencia de eritrocitos con diámetro menor de 6 μm y volumen corpuscular menor de 80 fl, en los cuales la palidez central es aún perceptible.

Ocurre microcitosis cuando hay defectos en la síntesis de hemoglobina, como en la anemia por deficiencia de hierro, talasemia, intoxicación por plomo, anemia de la enfermedad crónica y anemia sideroblástica.

Macrocitosis

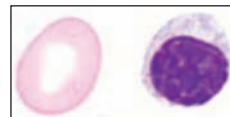


Los macrocitos son eritrocitos de mayor diámetro; generalmente se correlacionan con volúmenes corpusculares > 100 fl. El término megaloblastosis se aplica generalmente en presencia de volúmenes >110 fl.

Se puede observar macrocitosis cuando hay eritropoyesis anormal, consumo de alcohol, enfermedades hepáticas, uso de citotóxicos o antivíricos, anemia megaloblástica por de-

ficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, así como en los síndromes mielodisplásicos.

Macrocito ovalado



Los macrocitos ovalados ligeramente hiperocrómicos son muy característicos de la anemia megaloblástica; aparecen cuando hay un defecto en la síntesis de DNA por deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.

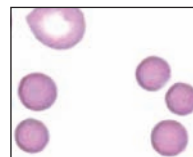
Hipocromía



Los eritrocitos hipocrómicos tienen una palidez central mayor a la tercera parte del diámetro celular.

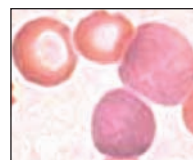
La hipocromía indica que la concentración de hemoglobina corpuscular está disminuida como resultado de un defecto en la síntesis de hemoglobina, como en la anemia por deficiencia de hierro, talasemia, anemia de la enfermedad crónica, anemia sideroblástica y algunos síndromes mielodisplásicos.

Esferocito



Eritrocito muy pequeño, sin palidez central; aparenta estar sobreteñido por una disminución en la relación superficie:volumen. Microesferocito es el esferocito que mide menos de 4 μm . Se observa en la esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune, hiperesplenismo y quemaduras.

Policromasia

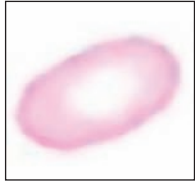


Se le llama policromasia a la presencia de eritrocitos de diferentes colores debido a la presencia de glóbulos rojos inmaduros que aparecen con un tono azul claro o celeste; son eritrocitos con alto contenido de RNA. La policromasia se aprecia en la eritropoyesis acelerada, como en la anemia por pérdida aguda de sangre, anemia hemolítica y enfermedad hemolítica del recién nacido.

Poiquilocitosis y anisocitosis



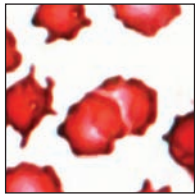
Poiquilocitosis es el término utilizado para describir la presencia de eritrocitos anormales con formas variadas. Por lo general, está acompañada de anisocitosis, es decir, la presencia de eritrocitos de diferentes tamaños. La poiquilocitosis y la anisocitosis se presentan en anemias graves, especialmente cuando hay eritropoyesis ineficaz (anemia hemolítica, deficiencia de hierro, anemia megaloblástica, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis).

Eliptocito

Eritrocito que ha adoptado una forma elíptica. La eliptocitosis es un tipo de anemia hemolítica poco frecuente. Se encuentra también en la anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica), anemia megaloblástica, talasemia, mieloptosis y anemia sideroblástica.

Equinocitos

Eritrocitos con pequeñas proyecciones cortas y separadas de modo regular sobre toda la superficie. Son frecuentes en presencia de insuficiencia renal, quemaduras extensas, deficiencia de cinasa de piruvato, deshidratación grave, en los eritrocitos de la sangre almacenada y en las enfermedades hepáticas.

Acantocito

Eritrocitos con proyecciones espiculadas irregulares que varían en longitud y posición. Ocurren en abetalipoproteinemia, cirrosis alcohólica, deficiencia de cinasa de piruvato, hepatitis neonatal, estados de malabsorción y después de la esplenectomía.

Células en diana

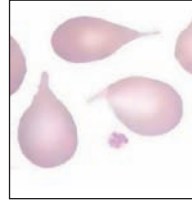
Eritrocitos con un cúmulo de hemoglobina en el centro de la zona pálida, resultado de un exceso relativo de membrana secundario o una disminución de la hemoglobina. Pueden observarse en talasemia, deficiencia de hierro, después de la esplenectomía, hemoglobinopatías, enfermedad obstructiva hepática. También se llaman codocitos.

Esquistocito

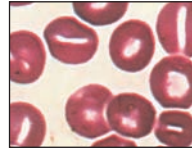
Fragmentos de eritrocito pequeños e irregulares producidos por acción mecánica al pasar por vasos sanguíneos pequeños y dañados, como ocurre en la anemia hemolítica microangiopática, PTT, CID, vasculitis, glomerulonefritis, quemaduras o por válvulas cardíacas anormales o artificiales.

Drepanocitos

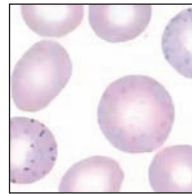
Eritrocitos con forma de hoz o media luna, debido a la polimerización de la hemoglobina S anormal, con ausencia de palidez central, característicos de la anemia drepanocítica (SS, SC, SD y talasemia S).

Dacriocitos

Eritrocito en forma de lágrima, posee una proyección amplia hacia un extremo. También se le describe como en forma de pera. Presente en mielofibrosis, talasemia, anemia megaloblástica, hiperesplenismo, neuropatías, enfermedades granulomatosas y tumores metastásicos que producen mieloptosis.

Estomatocito

Eritrocitos con palidez central de forma elongada, que semeja una boca. Se observan en estomatocitosis y esferocitosis hereditaria, cirrosis hepática, alcoholismo y enfermedad hepática obstructiva.

Punteado basófilo

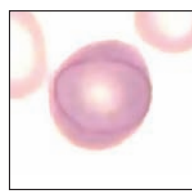
Presencia de puntos azules distribuidos de modo regular en el eritrocito, que indican residuos de RNA. Se observan en talasemia, anemia megaloblástica, intoxicación por plomo, ingesta crónica de alcohol, anemia sideroblástica y deficiencia de pirimidina 5-nucleotidasa.

Cuerpos de Howell-Jolly

Inclusión azul o violeta, por lo general única, en la periferia del eritrocito, usualmente menor de 0.5 μm ; representan restos nucleares. Están asociados a defectos en la maduración nuclear, como en la anemia megaloblástica, eritropoyesis acelerada como en la anemia hemolítica, drepanocitosis, después de la esplenectomía, e hipoesplenismo.

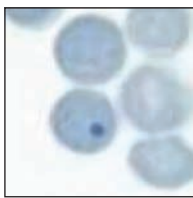
Cuerpos de Pappenheimer y siderocitos

Inclusiones finas con contenido de hemosiderina observadas en grupos en la periferia de eritrocito con la tinción de Wright. El contenido de hierro puede ser demostrado con tinciones especiales, como el azul de Prusia. Los eritrocitos con estas inclusiones se llaman siderocitos. Se observan en anemia sideroblástica, talasemia, síndromes mielodisplásicos, anemia diseritropoyética y otras anemias graves.

Anillo de Cabot

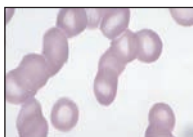
Inclusiones ovales o en forma de ocho en el eritrocito, color rojo-violáceas, generalmente únicas, formadas por restos del núcleo. Se observan en anemias graves y diseritropoyesis como en la anemia megaloblástica.

Cuerpos de Heinz



Inclusiones de 1 a 2 μm , únicas o múltiples, compuestas por hemoglobina precipitada, localizadas junto a la membrana celular. Se observan sólo con tinciones supravitales. Se advierten en talasemia, hemoglobinas inestables y en la deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

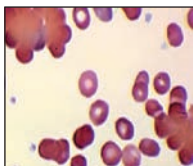
Rouleaux o eritrocitos en pila de monedas



Formación de cuatro o más eritrocitos en pila de monedas, que se observa en hiperproteinemia, mieloma múltiple, macroglobulinemia e hiperfibrinogenemia. Se debe a un fenómeno físico de aumento

en la concentración de proteínas; los eritrocitos se dispersan al agregar solución salina, que diluye las proteínas.

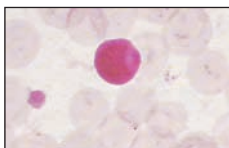
Autoaglutinación de eritrocitos



Se observa este fenómeno como evidencia de una reacción antígeno-anticuerpo sobre los eritrocitos, como sucede en la anemia hemolítica autoinmune; puede observarse también en la neumonía atípica y en la enfermedad por aglutininas frías. Es un fenómeno inmune que no es reversible al diluir con solución salina.

Es un fenómeno inmune que no es reversible al diluir con solución salina.

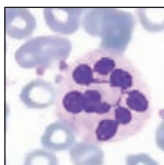
Tinción de Kleihauer-Betke



Evidencia de hemoglobina F; los eritrocitos que contienen hemoglobina fetal se tiñen de color rojizo; los que no la contienen aparecen como células fantasma, en las que únicamente

es visible la membrana. Se encuentra en la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, en la circulación materna en casos de anemia hemolítica del recién nacido, mielodisplasias y algunas leucemias.

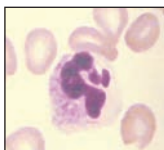
Neutrófilo polisegmentado



Neutrófilo con más de cinco lóbulos, también llamados macropolicitos. Se observan en la anemia megaloblástica, sea causada por deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, síndromes mielodisplásicos y en infecciones crónicas. El número máximo normal de segmentos es de 3.2 al contar 100 células segmentadas.

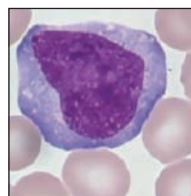
El número máximo normal de segmentos es de 3.2 al contar 100 células segmentadas.

Granulación tóxica



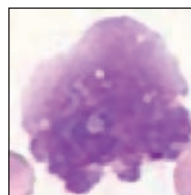
Neutrófilo polisegmentado con abundantes gránulos en su citoplasma, de color rojo o púrpura; se encuentran en infecciones agudas graves; también puede apreciarse en el neutrófilo en banda.

Linfocito atípico (linfocito reactivo)



Linfocito de tamaño mayor al normal (10 a 25 μm), con abundante citoplasma de color azul, más oscuro en la periferia, en el que los eritrocitos adyacentes pueden producir muescas; puede contener gránulos o vacuolas. El núcleo es elongado u oval con uno o más nucleolos. Se observa en mononucleosis infecciosa, infecciones por citomegalovirus, hepatitis, toxoplasmosis, enfermedad por arañazo de gato (linforreticulosis benigna) y otras infecciones virales.

Núcleo desnudo



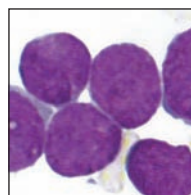
Formado cuando el linfocito se rompe durante la preparación del frotis; puede observarse en la leucemia linfocítica crónica.

Linfoblasto

Células de 14 a 22 μm con núcleo irregular y cromatina heterogénea; presencia de uno o más nucleolos prominentes, citoplasma en cantidad variable, basófilo, en ocasiones vacuolado. Relación núcleo/citoplasma de 4:1. Presente en la leucemia linfoblástica aguda.

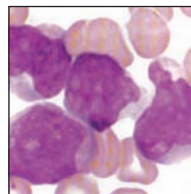
Subtipos de linfoblastos

L1



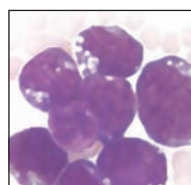
Células pequeñas, uniformes, con muy escaso citoplasma, con núcleo redondeado y usualmente un nucleolo. Es la variante morfológica más frecuente.

L2



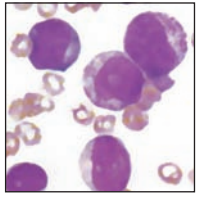
Blastos de tamaño variable, con mayor cantidad de citoplasma, sin gránulos, núcleo de forma variable con varios nucleolos. Para que una leucemia aguda sea considerada de tipo L2, éstas células deben constituir el 30% o más de los linfoblastos observados.

L3



Subtipo L3, o tipo Burkitt. Células con citoplasma teñido de azul que contiene múltiples vacuolas pequeñas. La vacuolización también puede producirse en cualquier subtipo como una consecuencia de la aplicación de quimioterapia.

Mieloblastos



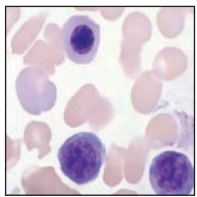
La clasificación FAB (Franco–Americana–Británica) reconoce 8 subtipos de leucemia mieloblástica aguda. El mieloblasto es una célula de 10 a 18 μm , con núcleo redondo u oval, con uno o más nucleolos y citoplasma basófilo con múltiples gránulos. La relación núcleo/citoplasma es de 6:1.

Los 8 subtipos son:

Los 8 subtipos son:

M0: blastos grandes sin gránulos, semejantes a los linfoblastos L2. **M1:** pocos gránulos en el citoplasma. **M2:** mayor cantidad de gránulos y cuerpos de Auer ocasionales. **M3:** promielocitos con evidentes gránulos y cuerpos de Auer. **M4:** mieloblastos, promielocitos y blastos de núcleo redondeado o indentado, sin gránulos en el citoplasma (monoblastos). **M5:** más del 80% corresponde a precursores de serie monocítica. **M6:** predominio de eritroblastos. **M7:** presencia de megacarioblastos. Para distinguir entre estas variedades es necesario utilizar tinciones especiales o citometría de flujo.

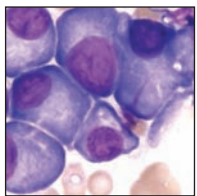
Eritroblasto



El eritroblasto ortocromático es la última etapa de maduración de la serie eritrocítica nucleada, precedido por el eritroblasto policromatófilo y éste por el eritroblasto basófilo; representa 2 a 10% de las células nucleadas en la médula ósea. Mide aproximadamente 9 μm de diámetro. El

citoplasma es acidófilo y el núcleo central compacto y picnótico. Es posible encontrarlos en la sangre periférica en casos de hemólisis grave y en el síndrome leucoeritroblástico secundario a invasión de la médula ósea por distintas neoplasias.

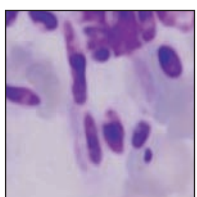
Célula plasmática



Célula de 9 a 20 μm , de origen linfoide, con núcleo redondo excéntrico; el citoplasma es abundante, azul oscuro, con un área clara (halo) adyacente al núcleo; tiene aspecto de “huevo estrellado”. Presente en el mieloma, la leucemia de células plasmáticas y otras discrasias de células plasmáticas.

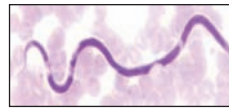
● Microorganismos identificados en la sangre periférica

Candidosis



Candida albicans es la especie más frecuente; se asocia a leucocitosis, anemia en la infección grave y en ocasiones trombocitopenia.

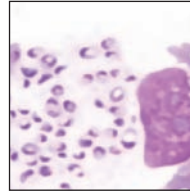
Filariosis



La filariosis puede ser causada por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malawi* o *Loa loa*. Está asociada a eosinofilia con o sin leucocitosis; por lo general,

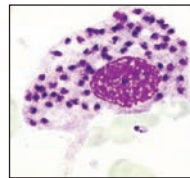
las series eritrocítica y plaquetaria son normales.

Histoplasmosis



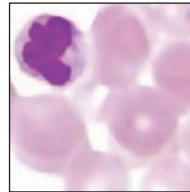
El agente causal es *Histoplasma capsulatum*, se observa en forma de inclusiones ovales dentro de los monocitos. Puede asociarse a leucocitosis y anemia en la infección grave.

Leishmaniosis



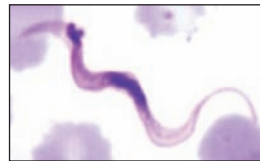
Las *Leishmanias donovani*, *braziliensis*, *tropica* y *mexicana* comprenden la mayoría de los casos. En las formas agudas de la infección puede presentarse sólo con leucocitosis, mientras en las infecciones crónicas es frecuente encontrar leucopenia, anemia y en ocasiones trombocitopenia.

Toxoplasmosis



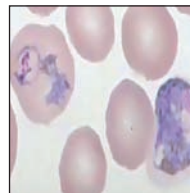
Toxoplasma gondii; puede observarse el taquizoíto en el interior de los leucocitos; está asociado a linfocitosis con linfocitos atípicos.

Tripanosomiosis



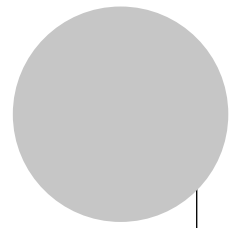
Trypanosoma cruzi y *T. gambiense* son los más frecuentes; se observan en la fase aguda de la infección y pueden asociarse a leucocitosis moderada.

Paludismo



Plasmodium malarial, *P. vivax*, *P. falciparum*, y *P. ovale* pueden observarse en el interior de los eritrocitos en las diferentes etapas del trofozoíto. Está asociado a anemia hemolítica.

Glosario



- Acantocito.** Eritrocito con múltiples proyecciones como espículas de longitud, grosor y forma variable.
- Acido fólico.** Vitamina hidrosoluble, actúa como coenzima en la transferencia de unidad de un carbono; su deficiencia inhibe la síntesis de DNA que primero se manifiesta en las células hematopoyéticas y resulta en algunas clases de anemia macrocítica.
- Actina.** Proteína contráctil presente en el citoesqueleto del glóbulo rojo.
- ADP.** Difosfato de adenosina. Nucleótido de adenosina con dos grupos fosfato; fuente de energía; agonista plaquetario.
- Aféresis.** Cualquier procedimiento por el cual se retira sangre de un donante, se separa y retiene una porción (plasma, leucocitos, plaquetas) y el resto se retransfunde al donante. Llamado también féresis.
- Afibrinogenemia.** Reducción severa o ausencia de fibrinógeno en el plasma; trastorno heredado autosómico recesivo.
- Aglutinina.** Anticuerpo formado en la sangre; puede inmovilizar y aglutinar las bacterias o células específicas que estimulan su producción.
- Agranulocitosis.** Disminución o ausencia de leucocitos granulados en sangre.
- Agregación.** Acción de agruparse muy juntas, adherirse, particularmente las plaquetas.
- Alelo.** Cada uno de los genes del par que ocupa el mismo lugar en los cromosomas homólogos. Su expresión determina el mismo carácter o rasgo de organización, como el color de los ojos.
- Aloanticuerpo.** Anticuerpo que reconoce como extraño a antígenos de células de un individuo genéticamente diferente.
- Aloantígeno.** Antígeno expresado en tejidos de individuos genéticamente diferentes.
- Alogénico.** Que posee tipos celulares antigénicamente diferentes. En biología de trasplante denota tejidos que son de la misma especie pero antigénicamente diferentes. Nótese que isogénico designa individuos cuyos genotipos son idénticos y xenógeno individuos de distinta especie, que por definición tienen diferentes genotipos.
- Aloinjerto.** Injerto de tejido entre individuos de la misma especie, pero distinto genotipo.
- Aloimmune.** Específicamente inmune a un antígeno alógeno.
- Alopecia.** Pérdida de cabello.
- Amiloide.** Sustancia glucoproteica insoluble, semejante al almidón.
- Amiloidosis.** Depósito de amiloide, producto de la degeneración glucoproteica que se acumula y depositada de forma anormal en órganos y tejidos.
- Anaplásico.** Descripción de células en las que la maduración semeja poco a las células maduras normales.
- Angiohemofilia.** Enfermedad de von Willebrand.
- Anisocitosis.** Aparición en la sangre de eritrocitos de diferentes dimensiones.
- Anisopoiquilocitosis.** Aparición en la sangre de eritrocitos de dimensiones variables y formas anormales.
- Antagonista.** Una molécula que contrarresta el efecto de otro tipo de molécula.
- Anticoagulante.** Sustancia que inhibe la coagulación normal de la sangre y puede causar síndrome hemorrágico.
- Antifosfolípido, síndrome.** Síndrome que incluye tendencia a la trombosis y abortos recurrentes asociado a la presencia de anticuerpos dirigidos a los fosfolípidos.
- Aplasia.** Sin tendencia a desarrollar nuevo tejido. En anemia cuando la médula ósea no produce células sanguíneas.
- Auer, cuerpo de.** Estructura en forma de varilla, presente en el citoplasma de las células granulocíticas, derivada de los gránulos primarios que se observa en la leucemia mielooblástica aguda.
- Autoaglutinación.** Aglutinación de las células de un individuo por su propio suero.
- Autohemólisis, prueba de.** Utilizada para evaluar estados hemolíticos. Se incuba sangre desfibrinada 24 a 48 h, cuantificando el grado de hemólisis espontánea.
- Autoinjerto.** Injerto de tejido derivado de otro sitio del cuerpo del organismo que lo recibe.

Autólogo. Relacionado con uno mismo; que se origina del propio organismo.

Basofilia. Aumento de leucocitos basófilos en sangre. Reacción de eritrocitos relativamente inmaduros a colorantes básicos, las células teñidas tienen un color azul, gris o azul grisáceo (basofilia difusa) o aparecen gránulos azulados (punteado basófilo).

Bence Jones. Globulina distinta antigénicamente del resto de proteínas séricas, que se encuentra frecuentemente en la orina en el mieloma múltiple.

Bernard Soulier, enfermedad. Trastorno hereditario autosómico recesivo, caracterizado por la presencia de plaquetas con amplio rango de morfología. La membrana plaquetaria carece de glicoproteína IB, receptor del factor plasmático von Willebrand, necesaria para la adhesión a la superficie endotelial del vaso sanguíneo.

Bifotípica. Una leucemia con una población de células leucémicas con características de dos líneas celulares, por ejemplo: mielóide y linfóide B.

Bilirrubina directa o conjugada. Bilirrubina que ha sido captada por las células hepáticas y conjugada para formar diglucoronido bilirrubina hidrosoluble. **Indirecta o no conjugada,** forma liposoluble de bilirrubina que circula en asociación laxa con las proteínas del plasma.

Cabot, anillos o cuerpos. Cuerpos observados en los hemáties, de forma anular, que se tiñen de rojo con el colorante de Wright y de azul con el eosinato de azul de metileno.

Castleman, enfermedad de. Proceso inflamatorio de los ganglios linfáticos, también conocido como hiperplasia linfóide angiofolicular.

CD (*Cluster of differentiation*): Marcadores de diferenciación; un sistema para clasificación de anticuerpos monoclonales de acuerdo con su especificidad antigénica.

Christmas, enfermedad. Enfermedad hemorrágica resultado de la deficiencia del factor XI.

Ciclofosfamida. Agente alquilante citotóxico, empleado como antineoplásico para una gran cantidad de enfermedades.

Citaféresis. Procedimiento en el cual células de una o más clases se separan de la sangre completa y se conservan; el plasma y otros elementos formes vuelven a transfundirse al donador e incluye leucaféresis y trombocitaféresis.

Citarabina. Agente antineoplásico que inhibe de manera competitiva la ADN polimerasa.

Citogenética. Ciencia que estudia los cromosomas.

Citomegalovirus. Un herpesvirus, causante de infecciones similares a la mononucleosis y alteraciones en la médula ósea, esta última principalmente en pacientes inmunosuprimidos.

Citopenia. Reducción en el número de células en la sangre periférica. Ejemplo: neutropenia, trombocitopenia.

Cobalamina. Estructura química común de las diferentes formas de la vitamina B₁₂. Ejemplo: hidroxicobalamina, cianocobalamina.

Coiloniquia. Distrofia de las uñas de los dedos de las manos que acompaña a veces a la anemia por deficiencia de hierro, en la que éstas son delgadas y cóncavas con bordes elevados.

Cooley, anemia. Beta talasemia mayor.

Coombs prueba de. Prueba empleada para descubrir eritrocitos cubiertos con inmunoproteínas (IgG y/o C3d del complemento), como en la anemia hemolítica autoinmune (prueba de Coombs directa), o anticuerpos libres en el suero, como en la enfermedad hemolítica del recién nacido (prueba de Coombs indirecta). Es también llamada prueba de la antiglobulina humana.

Crioglobulinas. Globulina sérica que precipita del plasma por enfriamiento y suele redisolverse con el ascenso de la temperatura, es posible encontrarla en casos de mieloma múltiple.

Crioprecipitado. Producto sanguíneo preparado al congelar el plasma rápidamente a -30°C y posteriormente descongelado lentamente a 4°C . El precipitado resultante contiene principalmente factor VIII, factor XIII y fibrinógeno.

Criosobrenadante. Plasma resultante cuando el crioprecipitado es preparado; en algunas circunstancias es utilizado para recambio plasmático.

Diatésis. Predisposición individual hereditaria a ciertas enfermedades.

Diapédesis. Paso de las células sanguíneas principalmente los leucocitos, a través de las paredes íntegras de los vasos.

Dímero D. Producto de degradación de la fibrina.

Disfibrinogenemia. Presencia de fibrinógeno disfuncional, usualmente heredada autonómicamente recesiva.

Disgranulopoyesis. Granulopoyesis morfológicamente anormal.

Dismegacariopoyesis. Displasia que afecta megacariocitos y plaquetas.

Döhle, cuerpo. Inclusión ligeramente basofílica en el citoplasma de un neutrófilo compuesta por ribosomas.

Donath-Landsteiner, anticuerpo. Anticuerpo con afinidad anti-P capaz de fijar eritrocitos en frío y causar lisis; característico de hemoglobinuria paroxística al frío.

Drepanocito. Glóbulo rojo falciforme, característicos de la anemia falciforme.

Drepanocitosis. Presencia de células falciformes en la sangre.

EDTA: Ácido etilendiaminotetracético: Quelante de cationes divalentes utilizado como sal de sodio o de potasio como anticoagulante para determinación de hemoglobina y cuentas celulares.

Electroforesis. Técnica que utiliza el movimiento de partículas con carga eléctrica en suspensión en un líquido bajo la influencia de un campo eléctrico aplicado, para separarlas según su grado de migración.

Electroinmunodifusión. Combinación de inmunodifusión y electroforesis, que utiliza un campo eléctrico para acelerar el desplazamiento del antígeno y del anticuerpo.

- Eliptocitocitosis.** Trastorno hereditario en el cual la mayor parte de los eritrocitos tienen forma elíptica. Se caracteriza por grado variable de hemólisis y anemia.
- Equimosis.** Extravasación de la sangre en el interior de los tejidos, que forma una mácula redondeada de mayor tamaño que la petequia.
- Eritrocito.** Uno de los elementos de la sangre periférica, anucleado y bicóncavo en su forma madura, contiene hemoglobina para el transporte de oxígeno.
- Eritrocitosis.** Aumento en la cuenta de células rojas, hemoglobina y hematocrito, utilizado como sinónimo de policitemia.
- Eritropoyetina.** Hormona glucoproteínica secretada principalmente por los riñones en el adulto y el hígado en el feto, que actúa sobre las células en la médula ósea y estimula la producción de eritrocitos.
- Espectrina.** Proteína contráctil unida a la glicoforina en la superficie citoplásmica de la membrana celular de los eritrocitos, importante para mantener la forma del glóbulo rojo.
- Esquistocitos.** Fragmento de eritrocito que se observa con frecuencia en la anemia hemolítica.
- Estomatitis.** Inflamación de la mucosa oral. Alteración angular consistente en fisuras superficiales en los ángulos de la boca, observado en estados carenciales.
- Evans, síndrome.** Anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica autoinmune.
- Factor V de Leiden.** Variante del factor V, resultante de una mutación en el gen F5, que aumenta la susceptibilidad a trombosis; trombofilia.
- Fanconi, anemia.** Pancitopenia, hipoplasia de médula ósea y anomalías congénitas en diversos miembros de una familia. La anemia es normocítica y las anomalías congénitas incluyen microcefalia, enanismo, hipogenitalismo, microftalmía, etc.
- Felty, síndrome.** Artritis reumatoide con esplenomegalia y leucopenia.
- Ferritina.** Complejo hierro-apoferritina, una de las formas principales en las que el hierro se almacena en el cuerpo; se presenta al menos, en la mucosa gastrointestinal, el hígado, el bazo, la médula ósea y las células reticuloendoteliales.
- Fibronectina.** Glucoproteína adhesiva; una forma circula en el plasma como opsonina, otra es una proteína de superficie celular que participa en la adherencia celular; también participa en la conglomeración de plaquetas.
- Filadelfia, cromosoma.** Anomalía del cromosoma 22, caracterizado por acortamiento de los brazos largos (la porción faltante suele experimentar translocación al cromosoma 9) y que se presenta en las células mieloides de la mayoría de los pacientes con leucemia granulocítica crónica.
- FISH.** Técnica utilizada para elongación del DNA y análisis de translocaciones y deleciones.
- G6PD.** Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: Enzima eritrocitaria cuya deficiencia causa hemólisis crónica.
- Gammapatía.** Trastorno caracterizado por alteración de la síntesis de inmunoglobulinas.
- Gaucher, enfermedad.** Lipidosis debida a deficiencia de glucocerebrosidasa (glucosilceramidasa) con acumulación de glucocerebrósidos en hígado, bazo, ganglio linfático, capilares alveolares y médula ósea.
- Giemsa, tinción.** Variante de la tinción de Romanowsky utilizada para colorear células de la sangre y médula ósea.
- Glanzman, enfermedad de.** Trombastenia. Anomalía plaquetaria que se caracteriza por retracción defectuosa del coágulo, adherencia normal al vidrio, agregación alterada al ADP, colágeno y trombina, tiempo de sangrado prolongado, que se manifiesta clínicamente por epistaxis, equimosis y hemorragia excesiva durante las operaciones.
- Globina.** Proteína constitutiva de la hemoglobina, soluble en agua, en soluciones ácidas y alcalinas, coagulable por el calor.
- Glositis.** Inflamación de la lengua.
- Griscelli, síndrome.** Albinismo parcial con inmunodeficiencia.
- Haplotipo.** Serie de alelos de un grupo de genes íntimamente unidos, como el complejo HLA, que se heredan como una unidad.
- Hapteno.** Molécula pequeña no antigénica por sí misma, que puede reaccionar con anticuerpos y provocar la formación de tales anticuerpos cuando se conjuga con una molécula antigénica más grande, generalmente una proteína.
- Haptoglobina.** Glucoproteína plasmática, que se une de modo irreversible a la hemoglobina libre dando lugar a la eliminación rápida del complejo hemoglobina-haptoglobina por el hígado, evitando la pérdida hemoglobina libre en orina.
- HELLP, síndrome:** Síndrome que se desarrolla durante el embarazo compuesto por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia.
- Hem, hemo.** Sustancia amorfa, $C_{34}H_{32}O_4FeOH$, insoluble, constituida por un anillo de protoporfirina unido a un átomo de hierro bivalente, que constituye el grupo prostético de la hemoglobina.
- Hematina.** Porfirina quelante del hierro.
- Hemina.** Hematina cristalizada en forma de cloruro u otra sal.
- Hemocitoblasto.** Célula madre, a partir de la cual derivan todas las células sanguíneas.
- Hemocitoblastoma.** Tumor que contiene todas las células características de la médula ósea.
- Hemocitómetro.** Dispositivo empleado en el recuento manual de las células sanguíneas.
- Hemoconcentración.** Disminución del contenido líquido de la sangre, con aumento resultante de la concentración.
- Hemocromatosis.** Trastorno debido al depósito de hemosiderina en las células parenquimatosas, causando lesión tisular y disfunción hepática, pancreática, cardíaca e hipofisaria. Otros signos incluyen piel bronceada, artropatía, diabetes, hepatoesplenomegalia, cirrosis, hipogonadismo.

Hemofilia. Alteración hereditaria de la hemostasia que se trasmite de forma recesiva ligada al cromosoma X. La hemofilia A es debida a una anomalía del factor VIII, por déficit o inactivación, y la hemofilia B es debida a anomalías del factor IX, por déficit o inhibición. Caracterizadas por hemorragias espontáneas o provocadas por leves traumatismos.

Hemofiltración. Eliminación de los productos de desecho de la sangre al hacerla pasar a través de filtros extracorpóreos.

Hemoglobina. Proteína conjugada transportadora de oxígeno en el eritrocito, contiene cuatro grupos hem y globina que tiene la propiedad de oxigenación reversible. La hemoglobina A es normal en los adultos; **fetal:** forma de hemoglobina que normalmente comprende más de la mitad de la hemoglobina en el feto, y en cantidades mínimas en el adulto, anormalmente elevada en ciertos tipos de anemia hemolítica y aplásica.

Hemoglobinemia. Presencia de hemoglobina libre en el plasma sanguíneo.

Hemoglobinopatía. Grupo de enfermedades hereditarias debidas a la presencia de una hemoglobina anormal, causada por la mutación de un aminoácido de la globina, por entrecruzamiento o delección de su lugar específico en la molécula, o por síntesis defectuosa del grupo hem.

Hemoglobinuria. Presencia de hemoglobina libre en orina.

Hemolisina. Sustancia que ocasiona hemólisis.

Hemólisis. Interrupción de la membrana eritrocitaria que causa liberación de la hemoglobina.

Hemopexina. Glicoproteína plasmática situada en la banda b1 de las globulinas; producida por los hepatocitos, su función es unir el hem libre en el plasma.

Hemopoyesis. Formación y desarrollo de los elementos formes de la sangre.

Hemosiderina. Pigmento amarillo oscuro que contiene hierro, producto de descomposición de la hemoglobina, que se encuentra en los focos hemorrágicos antiguos y en determinados estados patológicos infiltrando las vísceras, particularmente el hígado.

Hemosiderosis. Aumento focal o general de las reservas férricas titulares sin daño concomitante de los tejidos.

Hemostasia. Detención de la hemorragia, por las propiedades fisiológicas de vasoconstricción y coagulación o por métodos quirúrgicos.

Hemoterapia. Empleo terapéutico de la sangre o de sus productos.

Heparina. Mucopolisacárido ácido, presente en muchos tejidos con propiedades anticoagulantes. Inhibe por medio de la antitrombina, la formación de trombina y por lo tanto de fibrina.

Heterocigosidad. Estado de poseer diferentes alelos en un locus dado, en relación a un carácter dado.

Heterólogo. Constituido por un tejido.

Hipercoagulable. Caracterizado por aumento anormal de la formación de trombos intravasculares.

Hiperesplenismo. Aumento de la acción hemolítica del bazo, con o sin esplenomegalia.

Hipergammaglobulinemia. Exceso de gammaglobulinas en sangre, se encuentra con frecuencia en enfermedades infecciosas crónicas y en discrasias de las células plasmáticas.

Homocigosis. Formación de un cigoto por la unión de gametos que presentan alelos idénticos.

Howell Jolly, cuerpos de. Remanentes redondos y lisos de cromatina nuclear, vistos en eritrocitos de anemia megaloblástica, anemia hemolítica y posesplenectomía.

Idiopático. De causa no conocida.

Imatinib, mesilato. Inhibidor de la cinasa de tirocina y del factor de crecimiento derivado de plaquetas utilizado en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica.

Inmunofenotipo. Características antigénicas de una población de células.

Inmunofijación. Técnica para caracterizar las paraproteínas seguida de la identificación de la clase específica de anticuerpo.

Inmunoglobulina. Glicoproteína con actividad de anticuerpo, existen cinco clases, G, M, A, E y D. Cada molécula contiene una estructura básica con dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas.

Inmunosupresión. Disminución de la respuesta inmunitaria, por radiaciones, fármacos o enfermedades.

Inmunosupresor. Agente que impide que se produzca la respuesta inmunitaria. Que produce inmunosupresión.

Inmunodifusión. Dícese de cualquiera de las técnicas basadas en la difusión de antígenos o anticuerpos a través de un medio semisólido, que suele ser agar o gel de agarosa, y cuyo resultado es la formación de precipitinas.

Inmunoelectroforesis. Técnica que combina electroforesis de proteínas e inmunodifusión. Las proteínas se separan mediante electroforesis en gel de azarosa, a continuación se depositan los antiseros específicos en un sitio paralelo a la migración y se deja que proteínas y anticuerpos difundan a través del gel.

Intrínseco, factor. Glucoproteína secretada por las células parietales gástricas, necesaria para la absorción de vitamina B₁₂, su deficiencia origina anemia perniciosa.

Isoanticuerpo. Anticuerpo combinado con un antígeno existente en los tejidos de algunos individuos de la misma especie.

Kernicterus. Impregnación bilirrubínica de los núcleos grises cerebrales y medulares con degeneración de las células nerviosas, forma grave de ictericia del recién nacido.

Kleihauer, prueba de. Tinción citoquímica para demostrar eritrocitos fetales, con una alta concentración de hemoglobina fetal.

Lactoferrina. Proteína fijadora de hierro que se encuentra en los neutrófilos y las secreciones (leche, lágrimas, saliva, bilis). Tiene actividad bactericida y actúa como mediador de la formación de colonias por granulocitos y macrófagos.

Leucocitemia. Leucemia.

Leucoeritroblastosis. Presencia de número variable de células eritroides y mieloides inmaduras en la circulación, acompa-

ñada de lesiones que ocupan espacio (mieloptosis) en la médula ósea.

Macrófago. Cualquiera de las formas de fagocitos mononucleares encontradas en los tejidos. Entre sus funciones está la presentación de antígenos a los linfocitos.

Macroglobulina. Globulina de peso molecular elevado, se encuentra en la sangre sobretodo en trastornos proliferativos de las células plasmáticas.

Macroglobulinemia. Enfermedad producida por el aumento de macroglobulinas en la sangre.

Macropolicitos. Leucocito polimorfonuclear grande, con núcleo de seis o más lóbulos que se encuentra a menudo en la sangre periférica en la anemia perniciosa.

Megaloblasto. Hematíe nucleado gigante, se encuentra en la sangre en la anemia megaloblástica.

Microesferocito. Eritrocito de tamaño menor del normal y de forma esférica.

Mielodisplasia. Desarrollo defectuoso de cualquier componente de la médula ósea. Este término también aplica para defectos del desarrollo de la médula espinal.

Mielofibrosis. Restitución de la médula ósea por tejido fibroso.

Mieloma. Tumor compuesto de células del tipo que normalmente se encuentran en médula ósea; **múltiple:** neoplasia maligna de células plasmáticas diseminada.

Mieloperoxidasa. Enzima presente en lisosomas que ayuda a la muerte intrafagocitaria.

Mieloproliferativo. Trastorno en el que existe proliferación medular y extramedular de los constituyentes de la médula ósea.

Paterson Kelly, síndrome. Complejo sintomático caracterizado por disfagia, glositis, atrofia de boca, faringe y extremo superior de esófago, y anemia hipocrómica. Síndrome de Plummer Vinson.

Pel Ebstein. Picos febriles periódicos con patrón característico, encontrados en pacientes con linfoma.

Perniciosa, anemia. Anemia megaloblástica que ocurre con mayor frecuencia en adultos. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio se fundan en la absorción defectuosa de vitamina B₁₂ por incapacidad de la mucosa gástrica para secretar factor intrínseco en la cantidad suficiente.

Petequias. Mancha roja purpúrea de 2 a 3 mm, redondeada, no elevada, producida por una hemorragia intradérmica o submucosa.

Pica. Acción de comer compulsivamente sustancias no nutritivas, como hielo (pagofagia), tierra (geofagia), pintura, yeso, arcilla, etc., que puede desarrollarse en la deficiencia de hierro.

Plaquetoféresis. Separación selectiva de las plaquetas de la sangre extraída, el resto vuelve a inyectarse en el donador.

Plasmaféresis. Extracción del plasma de la sangre obtenida de un donante, con retransfusión de los elementos figurados de éste; por lo general se emplea albúmina o plasma

fresco congelado para restituir el plasma extraído. Procedimiento utilizado con fines terapéuticos o para obtener productos plasmáticos.

Plasmocitoma. Tumor constituido por células plasmáticas bien diferenciadas o anaplásicas, su presencia sugiere probablemente una fase inicial de mieloma.

Plasmocitosis. Presencia de células plasmáticas en la sangre periférica.

Poiquilocitos. Célula irregular; dicese del eritrocito deformado y de tamaño anormal de las anemias.

Poiquilocitosis. Presencia de poiquilocitos en la sangre.

Policromatofilia. Tendencia de algunas células de teñirse con colorantes ácidos y básicos.

Procoagulante. Precursor de una sustancia natural necesaria para la coagulación de la sangre; que tiende a favorecer la coagulación.

Protoporfirina eritrocitaria. Derivado de la hemoglobina formado por eliminación de un átomo de hierro del hem, precursor de los anillos pirrólicos.

Protoporfirina. Cualquiera de los diferentes isómeros de la porfirina, uno de los cuales es un intermediario de la biosíntesis del hem, se acumula y excreta en exceso en las heces en casos de protoporfiria y porfiria variegata.

Púrpura. Pequeña hemorragia, de hasta 1 cm de diámetro en piel, mucosas o superficie serosa que puede ser producida por varios factores, incluyendo alteraciones sanguíneas, anomalías vasculares y traumatismos.

Quimerismo. Presencia de dos poblaciones de células genéticamente distintas; puede ser resultado de un trasplante de células hematopoyéticas.

Reticulocito. Eritrocito joven que muestra por coloración vital una red de granulaciones y fibrillas considerado como elemento de formación apresurada.

Rouleaux. Término para referirse a la agrupación de eritrocitos en forma de pila de monedas.

Schilling, prueba de. Para absorción gastrointestinal de vitamina B₁₂. Se administra una dosis de vitamina B₁₂ radiactiva vía oral y otra dosis de la misma vitamina pero no radiactiva vía parenteral, investigando durante 24 h la radiactividad urinaria. Si la excreción escasa en la orina se normaliza al agregar factor intrínseco, es diagnóstico de anemia perniciosa.

Sternberg-Reed. Célula neoplásica de origen linfoide, característica del la enfermedad de Hodgkin.

Supravital, tinción. Tinción realizada en células vivas no fijadas.

Sweet, síndrome. Dermatitis neutrofilica aguda, puede ser componente de leucemia mieloblastica aguda o mielodisplasia.

Talasemia. Anemia hereditaria de tipo hemolítico de incidencia racial, familiar y ordinariamente mediterránea. Debida a alteración en la síntesis de una de las cadenas

polipeptídicas de las hemoglobinas normales. De acuerdo con la cadena afectada se clasifica en alfa o beta.

Transcobalamina. Glicoproteínas plasmáticas, transcobalaminas I, II y III, que ligan y transportan cobalamina (vitamina B₁₂).

Transferrina. Beta globulina sérica que fija y transporta el hierro.

Transfusión. Introducción de sangre total o un componente sanguíneo directamente en la sangre de un individuo.

Trombastenia. Anomalía plaquetaria que se caracteriza por retracción anormal del coágulo, tiempo de sangrado prolongado; se manifiesta clínicamente como epistaxis, equimosis, etc.

Trombastenia. Forma de diátesis hemorrágica congénita, caracterizada por tiempo de sangrado prolongado, retracción defectuosa del coágulo, agregación plaquetaria anormal en presencia de ADP y número de plaquetas normales. Trombastenia hemorrágica hereditaria. Enfermedad de Glanzman.

Trombo. Agregación de factores sanguíneos, principalmente plaquetas y fibrina con atrapamiento celular que a menudo produce obstrucción en el sitio de formación.

Trombocito. Plaqueta.

Trombocitemia. Incremento fijo en el número de plaquetas circulantes en la sangre.

Trombocitopenia. Disminución de plaquetas en sangre.

Trombocitosis. Aumento exagerado de las plaquetas en la sangre.

Trombosis. Formación, desarrollo o presencia de un trombo.

Trombofilia. Tendencia a la formación de trombosis.

Tromboplastina tisular. Sustancia que tiene propiedades o actividad procoagulante. Factor III.

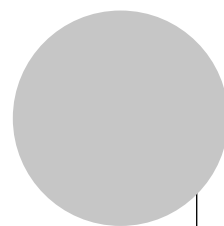
Trombólisis. Fenómeno por medio del cual los trombos que se han formado experimentan lisis o destrucción; el mecanismo más importante es a través de la acción de una enzima, la plasmina, confinada dentro del trombo.

Trombopoyetina. Hormona que estimula la producción de megacariocitos.

Von Willebrand, factor. Factor de coagulación y molécula de adhesión de gran tamaño, producida por las células del endotelio y los megacariocitos, y necesaria para la función normal de las plaquetas y el factor VIII de la coagulación; es separada en multímeros más pequeños por la enzima metaloproteasa ADAMTS13, misma que contiene un átomo de zinc.

Wiskott Aldrich, síndrome. Se compone de dermatitis ecematoide crónica, susceptibilidad a las infecciones, trombocitopenia y esplenomegalia.

Índice alfabético



Nota: los números seguidos de la letra *f* indican figuras, y los seguidos de la letra *c*, cuadros.

A

- Accidentes obstétricos, 173*c*
 - Ácido, acetilsalicílico, 41*c*, 162, 166
 - aminocaproico, 171
 - araquidónico, 142, 166
 - desoxirribonucleico, 180
 - etilendiaminotetraacético, 188
 - fólico, 29, 36, 73
 - glutámico, 8, 171
 - nalidíxico, 41*c*
 - paraaminobenzoico, 8
 - siálico, 139
 - tranexámico, 171
 - Aclorhidria, 6, 7, 28
 - Activador Tisular del Plasminógeno, 150, 182
 - Agregado de FvW, 191*f*
 - Alcalosis persistente, 228
 - Almacenamiento de la sangre, 211, 227. *Véase también* Terapia con componentes sanguíneos
 - disminución en el 2,3-difosfoglicerato, 211
 - fuga de potasio intracelular, 211
 - “lesión de almacenamiento”, 211
 - Alteraciones de la fibrinólisis, 175-176
 - disminución de los inhibidores de la plasmina/plasminógeno, 176
 - factores pronósticos en coagulación intravascular diseminada, 175*c*
 - acidemia, 175
 - coagulopatía, 175
 - hipotensión, 175
 - hipotermia, 175
 - transfusión masiva, 175
 - hereditarias, 176
 - deficiencia de la α_2 -antiplasmina, 176
 - primarias, 175
 - fibrinólisis primaria, 175
 - fibrinólisis secundaria, 176
 - terapia trombolítica, 175
 - pruebas de laboratorio, 176
 - de ELISA, 176
 - Amiloidosis, 233*c*
 - primaria, 124*c*
 - Andrógenos, danazol, 105
 - mesterolona, 105
 - oximetolona, 105
 - Anemia(s), 13-15. *Véase también* Breve historia de la hematología, I:
 - Las anemias
 - clasificación causal, 14
 - por causas diversas, 14
 - de enfermedades crónicas, 14
 - del embarazo, 14
 - insuficiencia renal, 14
 - hipoendocrinopatías, 14
 - mielofibrosis, 14
 - mieloptisis, 14
 - secundaria a defecto en la síntesis del Hem, 14
 - deficiencia de hierro, 14
 - secundaria a destrucción aumentada de eritrocitos, 14
 - anemia hemolítica, autoinmune o isoimmune, 14
 - microangiopática, 14
 - deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, 14
 - drepanocitosis, 14
 - esferocitosis hereditaria, 14
 - hemoglobinuria paroxística nocturna, 14
 - secundaria a falta de producción por falla de la médula ósea, 14
 - anemia aplásica, 14
 - aplasia pura de serie roja, 14
 - mielodisplasia, 14
 - secundaria a un defecto en la síntesis del DNA, 14
 - secundaria a defecto en la síntesis de globina, 14
 - talasemia, 14
- clasificación morfológica, 14
 - macrocítica normocrómica, 14
 - microcítica hipocrómica, 14
 - normocítica normocrómica, 14
- deficiencia de eritrocitos circulantes, 13
 - angina de pecho, 131
 - astenia, 13
 - cefalea, 13
 - coiloniquia, 13
 - destrucción (hemólisis) o pérdida de sangre, 13
 - esplenomegalia en la leucemia, 13
 - ictericia en la hemólisis, 13
 - insuficiencia cardíaca, 13
 - lipotimia, 13
 - palpitaciones, 13
 - pica, 13
- estudio de la médula ósea, 28
- estudios especiales, 14
 - citometría o citología hemática, 14
 - cuantificación de los componentes químicos sanguíneos, 15
 - determinación de bilirrubinas, 15
 - frotis o extensión de sangre periférica, 14
 - tinción especial con azul de cresilo brillante, 14
- efecto, Pasteur, 13
 - Warburg, 13
- ferropénica (anemia por deficiencia de hierro), 23-26

- Anemia(s), ferropénica (*cont.*)
- causas más frecuentes, 23, 23c
 - colitis ulcerativa, 23c
 - diverticulosis, 23c
 - hematuria (lesión renal o vesical), 23c
 - hernia hiatal, 23c
 - metrorragias, 23c
 - neoplasias, 23c
 - parasitosis, 23c
 - parto, 23c
 - úlceras pépticas, 23c
 - várices esofágicas, 23c
- cuadro clínico, 24
- coiloniquia, 24
 - estomatitis, 24
 - glositis, 24
 - pica, 24
 - queilosis, 24
 - síndrome anémico, 24
- diagnóstico, 24-25
- alteraciones en el metabolismo del hierro, 25
 - anemia de enfermedades crónicas, 25
 - abscesos pulmonares, 25
 - endocarditis bacteriana, 25
 - infección urinaria crónica, 25
 - osteomielitis, 25
 - tuberculosis, 25
 - virus de la inmunodeficiencia humana, 25
- biometría hemática, 24
- hipocromía, 24
 - microcitosis, 24
 - reducción en la concentración de hemoglobina, 24
- cuantificación del porcentaje de reticulocitos, 24
- diagnóstico diferencial, 26c
- ferritina, 26c
 - hemoglobina, 26c
 - hierro sérico, 26c
 - RDW, 26c
 - receptores solubles de transferrina, 26c
 - reticulocitos, 26c
 - VGM, 26c
- metabolismo del hierro y los factores fisiopatológicos, 23
- tratamiento, 25
- hipoxia hística, 14
- megaloblástica, 6, 27-29
- causas de deficiencia de ácido fólico, 27
 - exceso en la demanda, 27
 - crecimiento, 27
 - embarazo, 27
 - hemólisis crónica, 27
 - malabsorción o utilización, 27
 - alcoholismo, 27
 - enteritis crónicas, 27
 - medicamentos, 27
- cuadro clínico, 28
- alteraciones neurológicas combinadas, 28
 - estomatitis (queilosis angular), 28
 - glositis (lengua "lisa"), 28
 - pancitopenia moderada, 28
 - pérdida de peso, 28
- diagnóstico, 28
- aumento de la deshidrogenasa láctica en el suero, 28
 - endoscopia gástrica, 28
 - estudio de la médula ósea, 28
 - megaloblastosis, 28
 - frotis de sangre periférica, 28
 - hiperbilirrubinemia indirecta moderada, 28
 - macrocitosis oval con un volumen globular medio, 28
 - pancitopenia moderada, 28
 - prueba de Schilling con radioisótopos, 28
- por deficiencia de vitamina B₁₂, 28
- anemia perniciosa, 28
 - aclorhidria, 28
 - deficiencia del factor intrínseco, 28
 - enfermedad de Addison, 28
 - gastritis crónica atrófica, 28
 - hiperparatiroidismo, 28
 - tiroiditis de Hashimoto, 28
 - familiar (juvenil o hereditaria), 28
 - gastrectomía, 28
 - hipomotilidad intestinal, como en la amiloidosis, 28
 - infestación por la tenia del pescado, 28
 - mixedema, 28
 - vitiligo, 28
 - tratamiento, 29
- Anemia aplásica, 31-34, 233c
- causa de muerte, fenómenos hemorrágicos, 33
 - por síndrome anémico, 33
 - problemas infecciosos, 33
- causas de pancitopenia, 33c
- anemia megaloblástica, 33c
 - aplasia medular, 33c
 - destrucción o secuestro, 33c
 - enfermedad de Gaucher, 33c
 - esplenomegalia congestiva (médula ósea hiperclular), 33c
 - hemoglobinuria paroxística nocturna, 33c
 - infiltración medular (sustitución de la hematopoyesis), 33c
 - kala-azar, 33c
 - leucemia aguda, 33c
 - leucemia linfocítica crónica, 33c
 - linfomas, 33c
 - macroglobulinemia, 33c
 - mielofibrosis, 33c
 - mieloma, 33c
 - mieloptisis, 33c
 - síndromes mielodisplásicos, 33c
 - tricoleucemia, 33c
 - tuberculosis diseminada, 33c
- clasificación causal de la aplasia medular, 31
- anemia de Fanconi, 31c
 - benzol y otros compuestos tóxicos industriales, 31c
 - disgenesia reticular, 31c
 - disqueratosis congénita, 31c
 - enfermedades, autoinmunes, 31c
 - de injerto contra huésped, 31c
 - insecticidas, 31c
 - lupus eritematoso diseminado, 31c
 - medicamentos, 31c
 - antiinflamatorios no esteroides (fenilbutazona), 31c
 - citostáticos, 31c
 - cloranfenicol, 31c
 - sales de oro, 31c
 - radiaciones ionizantes, 31c
 - timoma, 31c
 - virus, 31c
 - citomegalovirus, 31c
 - de la inmunodeficiencia humana, 31c
 - Epstein-Barr, 31c
 - hepatitis B y C, 31c
 - parvovirus B₁₉, 31c
- datos de laboratorio, 32
- biopsia de médula ósea, 32
 - leucopenia con neutropenia, 32
- diagnóstico, 32
- ausencia de esplenomegalia, 32
 - biopsia de médula ósea e hipocelularidad, 32
 - esplenomegalia, 32
 - prueba de Ham negativa, 32
- diagnóstico diferencial, 32
- evolución y tratamiento, 32-33
- recuento de neutrófilos totales menores de 500/ μ l, 33
 - reticulocitos menores del 0.1%, 33
 - trombocitopenia menor de 20 000/ μ l, 33
- exploración física, 32
- ausencia de, adenomegalia, 32
 - esplenomegalia, 32
 - palidez de piel y mucosas, 32
 - petequias y equimosis diseminadas, 32
- hematopoyesis normal, 32
- células madre, 32

- microambiente medular, 32
- tratamiento, 32-33
 - inmunosupresión, 33
 - andrógenos, 33
 - antivirales, 33
 - ciclofosfamida, 33
 - ciclosporina A, 33
 - globulina antitimocito, 33
 - trasplante de progenitores hematopoyéticos, 33
- Anemia hemolítica autoinmune, 51-55
 - clasificación, 51, 51c
 - enfermedades inflamatorias crónicas, 52c
 - reumatológicas, 51c
 - infecciones virales y por *Mycoplasma*, 51c
 - medicamentos, alfametildopa, 51c
 - cefalotina, 51c
 - estreptomina, 51c
 - penicilina, 51c
 - quinidina, 51c
 - mixta, anticuerpos calientes y fríos, 51c
 - neoplasias no linfoides (tumores ováricos), 51c
 - primaria o idiopática, 51c
 - secundaria: enfermedades linfoproliferativas, 51c
 - enfermedad de Hodgkin, 51c
 - leucemia linfocítica crónica, 51c
 - linfomas, 51c
 - lupus eritematoso diseminado, 51c
 - mecanismos de destrucción eritrocítica, 51
 - por autoanticuerpos calientes, 52
 - cuadro clínico, síndrome anémico, 52
 - datos de laboratorio, 52
 - frotis de sangre periférica, 52
 - anisocitosis, 52
 - macronormoblastos, 52
 - microesferocitos, 52
 - policromasia, 52
 - síndrome de Evans, 52
 - reticulocitosis, 52
 - reticulocitopenia, 52
 - diagnóstico serológico, 52
 - especificidad, 52
 - prueba de la antiglobulina humana o de Coombs directa, 52
 - reactivo de Coombs poliespecífico, 52
 - otras formas de terapia, 53
 - anticuerpo monoclonal anti-CD20, 53
 - danazol, 53
 - inmunoglobulina intravenosa a altas dosis, 53
 - plasmaféresis, 53
 - primaria o idiopática, 52
 - enfermedades malignas de los linfocitos, 52
 - secundaria, 52
 - púrpura trombocitopénica inmune, 52
 - síndrome de Evans, 52
 - tratamiento, 54
 - esplenectomía, 54
 - esteroides, 54
 - inmunosupresores, 54
 - transfusión sanguínea, 54
- por autoanticuerpos fríos, 53-54
 - hemoglobinuria paroxística al frío, 54
 - aspectos causales y patogénicos, 54
 - anticuerpo de Donath-Landsteiner, 54
 - datos de laboratorio, 54
 - hemólisis intravenosa aguda, 54
 - diagnóstico, diferencial, crioaglutininas, 54
 - prueba de Donath-Landsteiner, 54
 - síndrome de aglutininas frías, 53
 - citomegalovirus, 53
 - cuadro clínico, acrocianosis, 54
 - livedo reticularis*, 54
 - polineuropatía, 54
 - síndrome de hiperviscosidad localizada, 54
 - datos de laboratorio, 54
 - anemia moderada, 54
 - autoaglutinación, 54
 - hemosiderinuria de bajo grado, 54
 - reticulocitosis, 54
 - infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, 53
 - pruebas serológicas, 54
 - de Coombs directa, 54
 - título de crioaglutininas, 54
 - tratamiento, 54
 - esplenectomía y esteroides, 54
 - inmunosupresores, 54
 - plasmaféresis, 54
 - transfusiones, 54
 - virus de Epstein-Barr, 53
 - secundaria a medicamentos, 55
 - combinación de los distintos mecanismos, 55
 - fijación de autoanticuerpos (alfametildopa), 55
 - formación de complejos ternarios, 55
 - tipo hapteno, 55
 - Angina de pecho, 26
 - Anisocitosis, 104
 - Anisocromía, 104
 - Anormalidad eritrocítica, 104
 - Antiangregantes plaquetarios, 193c
 - Anticuerpos, anti-Rh₀ (anti D), 189. *Véase también* Pruebas de compatibilidad previas a la transfusión
 - contra membrana basal glomerular, 233c
 - Antígenos, HLA, 214, 267
 - tipificación, 263c
 - P, 54
 - superficie CD5, CD19, CD23, 87
 - Antineoplásicos, 9
 - aminopterin, 9
 - metotrexato, 9
 - α₂-Antiplasmina, 175, 176
 - Aplasia, medular, 31c
 - pura de serie roja, 233c
 - Artritis reumatoide, 233c
 - Asfixia-hipoxia, 172c
 - Azacitidina, 105
 - Azatioprina, 189, 189c

B

 - Biología molecular en enfermedades hematológicas, 263-269
 - aplicaciones, 263
 - cromosoma Filadelfia en leucemia granulocítica crónica, 264
 - hemoglobinopatías, 263
 - leucemia, 263
 - eosinófila crónica, 265
 - promielocítica aguda (M3), 265
 - mutación(es), en factores de coagulación, 263c
 - JAK-2 en los síndromes mieloproliferativos, 265
 - talasemias, 63
 - tipificación de antígenos HLA, 263c
 - translocaciones cromosómicas, 264
 - y padecimientos relacionados, 264c
 - AM L I/ETO, leucemia mielóide (M2), 264c
 - Bc12AgH, linfoma centrofolicular, 264c
 - BCR/ABL p190, leucemia linfoblástica, 264c
 - BCR/ABL p 210, leucemia granulocítica crónica, 264c
 - CBFB/MYH 11 leucemia mielomonocítica, 264c
 - de Bcl6 linfomas de estirpe B, 264c
 - deleción 5q- síndromes mielodisplásicos, 264c
 - fusiones con MLL leucemias agudas, 264c
 - IgH/MYC/CEP8, leucemia linfoblástica, 264c
 - linfoma de Burkitt, 264c
 - linfoma no Hodgkin, 264c
 - PML/RARα leucemia promielocítica, 264c
 - TEL/AML 1 leucemia linfoblástica en edad pediátrica, 264c
 - estrategias para detección de enfermedad residual, 266
 - antígenos HLA, 267
 - hemocromatosis hereditaria, 268
 - marcadores polimorfos para seguimiento del trasplante, 267
 - de repeticiones de secuencias cortas, 267

- Biología molecular en enfermedades hematológicas, estrategias, marcadores (*cont.*)
de un solo nucleótido, 267
trombofilia, mutación Leyden del factor V, 268
detección por RFLP-PCR, 268
- Biología molecular en hematología, fundamentos, 259-262
conceptos generales, 259
técnicas, 259
análisis de secuencias, 259
análisis de restricción, 260
cuantificación de ácidos nucleicos, 261
electroforesis, 259
hibridación, 260
hibridación *in situ* fluorescente (FISH), 260
reacción en cadena de la polimerasa, 260
técnicas de amplificación, 260
opcionales de amplificación, 261
- Biometría hemática, 17-21
anemia, aplásica, 20f, 19
hemolítica autoinmune, 20f
megaloblástica, 19f, 19
por deficiencia de hierro, 19f
cálculo de los índices eritrocíticos, 17c
citometría de flujo para recuento absoluto de reticulocitos, 17
esferocitosis hereditaria, 20f
índices eritrocíticos, 17
primarios, cuantificación de hemoglobina, 17
hematócrito, 7
número de eritrocitos/ μ l, 17
reticulocitos y, 17
secundarios, 17
concentración media de hemoglobina globular, 17
hemoglobina globular medio, 17
volumen globular medio, 17c
- leucemia, aguda, 20f
granulocítica crónica, 21f
- leucocitos, 18
diferencia entre los valores porcentuales (relativos) y absolutos, 18
neutropenia absoluta, 18
recuento, diferencial, 18
de Schilling, 18
total, 18
valores, absolutos de los leucocitos, 18
normales en sangre periférica, 18c
- plaquetas, valores normales de las, 18
púrpura trombocitopénica inmune, 21f
seguimiento de pacientes con quimioterapia o radioterapia, 17c
diagnósticos de, síndrome anémico, 17c
síndrome febril, 17c
síndrome purpúrico, 17c
serie eritrocítica, 17
- Blastos mieloides, 84
- Breve historia de la hematología, I: Las anemias, 5-12
aguda por hemorragia, 7
hemolíticas, autoinmune, 11
esferocíticas congénitas, 9
los primeros casos, 9
hereditaria, 19
ictéricas, 9
fragilidad osmótica, 9
inmunes, 11
megaloblástica, 6
aclorhidria y jugo gástrico, 7
aislamiento y purificación de la cobalamina, 7
microcítica hipocrómica, 6
por deficiencia de folatos, 8
corolario de la deficiencia de folatos, 8
deficiencia de folatos, 8
síntesis del ácido fólico y de la cobalamina, 8
por deficiencia de hierro (anemia ferropénica), 5
aclorhidria, 6
anormalidades de membranas cricofaríngeas, 6
"clorosis" o "enfermedad verde", 5
coiloniquia en la "Mano de Lydney", 5
el mal de amor, 5
enfermedad de las vírgenes, 5
hiperostosis porótica, 5
síndrome de Plummer-Vinson/Brown-Patterson-Kelly, 6
- II: Las leucemias, 71-76
granulocítica crónica, 73
búsqueda de un tratamiento, 74
inhibidor de la cinasa de tirosina, 74
interferón α , 74
radioterapia dirigida al bazo, 74
cromosoma Filadelfia y sus productos, 73
desarrollo de la leucoféresis, 73
descubridores y sus hallazgos, 73
trasplante de médula ósea, 74
hacia una terapia, 72
análisis de la biopsia de la médula, 72
epidemiología de la leucemia (Chicago, 1915), 72
linfocítica crónica, 74
avances en un nuevo siglo, 74-75
clorambucilo, 75
corticoesteroides, 75
estudio del inmunofenotipo de la célula, 75
linfocito de tipo B, 75
inicio del viaje, 75
progreso clínico en la era moderna, 75
leucemia de células pilosas, 1958, 75
leucemia prolinfocítica, 75
linfoma esplénico con linfocitos vellosos, 75
nomenclatura y tinciones, origen de la sangre, 71-72
- III. Linfomas, 107
definición posterior de la enfermedad de Hodgkin, 107
malignos o no Hodgkin, 109
antecedentes, 109
etapas, 109
evolución del tratamiento, 110
inicio de la clasificación, 109
Thomas Hodgkin, 108
tratamiento como modelo en oncología, 108
desarrollo de la quimioterapia, 108
y la descripción original, 107
mieloma múltiple, 110
contribuciones al diagnóstico y tratamiento, 112
definición histórica de términos y conceptos, 111
inicio del viaje, 110
- IV: La coagulación sanguínea, 133-136
cauterización y del aceite hirviendo, 133
compresión digital, 133
descubrimiento de las proteínas anticoagulantes, 135
factores de coagulación, 136
ligadura de vasos para el control de la hemorragia, 133
mecanismo de la coagulación, 134
pinzas hemostáticas, 133
plaquetas, 135
- V. La transfusión sanguínea, 195
historia, 195
Antiguo Testamento, Éxodo 12:5-9, 195
Génesis 9:4, 195
Levíticos 6:30, 195
Levíticos 17:11-12, 195
Edwin Cohn y las fracciones del plasma, 197
manuscritos hebreos en referencia al general Naam, 195
inicio de los servicios de transfusión y los bancos de sangre, 197
Karl Landstainer y el sistema ABO, periodo post-Landstainer, 196
renacimiento de la transfusión sanguínea: 1818, 195
James Blundell, padre de la Obstetricia, 195
padre de la práctica moderna, 195
trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 197
desarrollo, 197
descubrimiento del sistema HLA y, en leucemia, 198
fuente de las células hematopoyéticas, 199
- C
Cáncer gástrico, 29
Célula(s), de Reed-Sternberg, 118
endotelial, 191f, 192

- Célula madre hematopoyética, 1-3
diferenciadas, de la piel, 1
hígado, 1
músculo, 1
neurona, 1
embrionarias, 1
esplacnopleura paraaórtica, 2
mesonefros aortogonadal, 2
hematopoyesis, 1-3
en la médula ósea, 2
normal en los seres humanos, 2
células sanguíneas del, mesénquima, 2
tejido conjuntivo embrionario, 2
hemocitoblastos, 2
proteínas reguladoras de la hematopoyesis, 3
eritropoyetina, 3
granulocitos y macrófagos, 3
interleucinas 1 y, 3
monocitos M-CSF y GM-CSF, 3
trombopoyetina, 3
trilineal, 1
maduración de las células de la médula ósea, 3c
linfoblasto, 3c
megacarioblasto, 3c
mieloblasto, 3c
monoblasto, 3c
pronormoblasto, 3c
médula ósea, 1
eritrocitos, 1
leucocitos, 1
plaquetas, 1
trasplantes, 1
pluripotenciales, 1
totipotenciales, 1
plasticidad, 1
cirrosis, 1
enfermedades neurológicas, 1
infarto de miocardio, 1
tratamiento de la isquemia vascular, 1
- Cianocobalamina, 7
Ciclofosfamida, 189, 189c
Ciclosporina, 189c, 199
Citarabina (ARA-C) o etopósido, 105
Coiloniquia en la "Mano de Lydney", 5
Colchicina (colquicina), 189c
Colitis ulcerativa, 51c
Corea de Sydenham, 233c
Corticoesteroides, 188, 189
Crioglobulinemia, 233c
Cromosoma, 61f
9, 94
22, 94
Filadelfia (CrPh), 95c, 100
X, 39, 61f
ausencia de la síntesis de GPI-A, 61f
glucosilfosfatidil inositol, 61f
membrana celular, 61f
mutación somática en el gen PIG-A, 131, 131f
proteínas ligadas al GPI, 131, 131f
síntesis del fosfatidilinositolglicano, 131
- CrPh silencioso, 94
Cuerpos de Weibel-Palade, 192
- D**
- Dacitabina, 105
Dacriocitos, 101
Danazol, 189, 189c
Dapsona, 41c
Deficiencia(s), ácido fólico, 8, 183
antitrombina III (AT-III), 180c, 183. *Véase también* Estado hipercoagulable; Trombofilia
factor(es), de coagulación, 228
intrínseco, 28
proteínas C y S de la coagulación, 181
vitamina B₁₂, 183
- Deficiencia de folato, 8
anemia megaloblástica, 8
defectos del tubo neural en el feto por, 8
enfermedades, neurológicas, 9
oncológicas, 9
vasculares, 9
hemorragia prenatal, 8
hiperhomocisteinemia, 9
artritis reumatoide, 9
enfermedad inflamatoria intestinal, 9
insuficiencia renal crónica, 9
lupus eritematoso diseminado, 9
hipometilación del DNA secundaria a, 9
nacimiento prematuro, 8
placenta previa, 8
- Deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD), 39-41
agotamiento del glutatión reducido (NADPH), 39
anemia hemolítica, adquirida aguda, 40
no esferocítica congénita, 40
fabismo, 40
no inmunitarias, diagnóstico diferencial, 41
defecto metabólico del eritrocito, 39
diagnóstico, 40-41
prueba de, cianuro ascorbato, 41
mancha fluorescente, 40
reducción de la metahemoglobina, 41
fármacos asociados a hemólisis en pacientes, 41c
ácido, acetilsalicílico, 41c
nalidíxico, 41c
dapsona, 41c
fenacetina, 41c
fenilhidrazina, 41c
nitrofurantoína, 41c
primaquina, 41c
sulfamidas, 41c
hemólisis inducida por infección, 40
medición de la actividad enzimática, 39
pruebas de búsqueda de, 40
- Dismielopoyesis, 63
Diverticulosis, 23c
Donación de sangre, 238
Drepanocitosis, 43-46
cuadro clínico y diagnóstico, 44
crisis aplásica, 44
infección por parvovirus humano B19, 44
crisis de infarto, 44
cuerpos de Howell-Jolly en la sangre periférica, 44
hipoxia y muerte hística, 44
oclusión microvascular en la médula ósea, 44
crisis de secuestro esplénico, 44
crisis hemolítica, 44-45
crecimiento lento de niños afectados por, 45
dactilitis, 45
esplenomegalia, 45
hepatomegalia, 45
ictericia, 45
neumonía por neumococo, 45
síndrome torácico agudo, 45
infección por parvovirus B19, 45
osteomielitis, 45
síndrome torácico agudo, 45
crisis megaloblástica, 44
por agotamiento de folatos al final del embarazo, 44
datos de laboratorio, 46
células en forma de hoz o media luna, 45
desarrollo del síndrome torácico agudo, 45
frotis de sangre periférica, 45
en embarazo, hemorragia preparto, 45
infartos pulmonares, 45
muerte fetal, 45
neumonía, 45
pielonefritis, 45
prematurez, 45

Drepanocitosis (*cont.*)

- factores que influyen en la polimerización de la Hb S, 44
 - concentración de Hb S en el eritrocito, 44
 - desoxigenación, 44
 - herencia, 44
 - infecciones, 44
- fenotipo multigénico, 43
- fosfatidilserina, 44
- hemoglobina (Hb) humana normal, 43
- óxido nítrico, 45
- pleiotrópicos, o genes efectores secundarios, 43
- polimerización de la hemoglobina S, 43
- producción de una hemoglobina mutante (Hb S), 43
- rasgo de células falciformes, 45
- tratamiento, 45
 - hidroxiurea, 45
 - L-arginina, 45
 - óxido nítrico, 45
 - penicilina oral, 45
 - trasplante de médula ósea, 45

E

Embolia grasa, 172c

Enfermedad(es), Addison, 28

- Bernard-Soulier, 165
- cadena pesada g, a y m, 124c
- celiaca, 23
- células falciformes, 43
- colágeno, 233c
- Crohn, 25
- Gaucher, 33c
- hemolítica, 35
- Henoch-Schönlein, 162
- de injerto contra huésped, 31c
- membrana hialina, 122
- Raynaud, 233c
- von Willebrand, 166c, 166
- Weber-Osler-Rendu, 161

Enfermedad hemolítica del recién nacido, 57-60

- cuadro clínico, anemia, 58
 - ascitis, 58
 - derrame pleural, 58
 - edema generalizado o anasarca, 58
 - hiperbilirrubinemia (HBB), 58
 - hipoalbuminemia grave, 58
 - kernicterus, 58
- diagnóstico, ecografía, función cardiaca, 58
 - velocidad de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media, 58
 - volumen de líquido amniótico, 58
- estudios de laboratorio, espectrofotometría, 58
 - prueba de Coombs directa, 58
- monitoreo estricto de la bilirrubina, 58
- prenatal, abortos previos, 58
 - antecedente de transfusiones, 58
 - cuantificación de grupos sanguíneos en ambos padres, 58
 - hermanos afectados, 58
- valoración clínica, derrame pleural, 58
 - dificultad respiratoria, 58
 - hepatoesplenomegalia, 58
 - índice de función cardiaca, 58
 - manifestaciones neurológicas, 58
 - presencia de ictericia, 58
- hemólisis grave en el periodo neonatal, 57
 - mediada por los anticuerpos IgG, 57
- por incompatibilidad, en el sistema ABO, 58
 - Rh, 58
 - anemia leve, 58
- tratamiento, alternativas de uso en exanguinotransfusión, 60c
 - complicaciones del, acidosis metabólica, 60
 - hipoxia, 60
 - prematurez, 60
 - sepsis, 60
 - síndrome de dificultad respiratoria, 60

neonatos, en control de la anemia y la HBB, 59

- exanguinotransfusión, 59
- fototerapia, 59
- inmunoglobulina intravenosa, 59

prenatal, 59

- inmunoglobulina anti-Rh (IgG anti-D), 59
- transfusión sanguínea intrauterina, 59

Enfermedades hemorrágicas, 161-167

- plaquetarias, 162
 - alteraciones cualitativas, 163
 - agregación primaria anormal, 163
 - trombastenia de Glanzman, 163
 - agregación secundaria anormal, 163
 - defectos en la adhesividad, 163
 - enfermedad de von Willebrand, 163
 - síndrome de Bernard-Soulier, 163
 - defectos de la agregación, 163
 - enfermedad del fondo común de almacenamiento, 163
 - enfermedades "tipo aspirina", 163
 - alteraciones cuantitativas, 163
 - púrpura trombocitopénica, inmune, 163
 - idiopática, 163
 - trombocitopatía, 165
 - adquirida, 166
 - congénita, 165
 - trombocitopenia, 163
- enfermedades vasculares, 161
 - defectos de la estructura (hereditarias), 161
 - displasias del tejido conjuntivo, 161
 - púrpura vascular, 161
 - defectos en la fuerza, permeabilidad y superficie adquiridas, 161
 - alérgica (Henoch-Schönlein), 161
 - fragilidad vascular, 161
 - "hemorragia fácil", 161
 - por aumento de presión endocapilar, 161
 - por enfermedades generalizadas, 161
 - púrpura senil, 161
 - secundarias a fármacos, 161
 - diagnóstico diferencial, 162
 - enfermedad de Henoch-Schönlein, 162
 - estudios de laboratorio, 161
 - prueba de la tolerancia al ácido acetilsalicílico, 161
 - prueba del torniquete, 161
 - telangiectasia hemorrágica hereditaria, 161-162
 - enfermedad de Henoch-Schönlein, 162
 - afección del riñón, 162
 - exantema de tipo petequeal, 162
 - epistaxis, 162
- Enfermedades por defectos en los factores plasmáticos, 169-175
 - coagulación intravascular diseminada, 172
 - accidentes obstétricos, 172
 - sinonimia, 172
 - coagulopatías adquiridas, 170
 - causas de deficiencia de vitamina K, 171c
 - alimentación parenteral total, 171c
 - antibióticos orales no absorbibles, 171c
 - diarrea crónica, 171c
 - obstrucción biliar crónica, 171c
 - periodo neonatal, 171c
 - tratamiento con anticoagulantes orales, 171c
 - deficiencia de vitamina K, 171
 - alteraciones del, funcionamiento de las plaquetas, 172
 - número de las plaquetas, 172
 - coagulopatía de consumo, 172
 - disminución de la absorción, 171
 - enfermedades hepáticas, 171
 - falta de aporte, 171
 - fibrinólisis aumentada, 172
 - hepatopatía, 171
 - provocadas, 171
 - síntesis defectuosa de los factores de la coagulación, 171
 - tratamiento, 171
 - coagulopatías congénitas, 169
 - articulaciones afectadas, cadera, 169
 - codo, 169

- rodilla, 169
- tobillos, 169
- datos de laboratorio, 170
- grave con hemorragia espontánea de repetición, 169
- hemorragia externa, cutáneas, 169
 - fosas nasales, 169
 - mucosas, 170
 - vejiga o pelvis renal, 170
- hemorragia interna, 170
 - hematomas musculares, 170
 - renal, 170
 - serosas, 170
 - subcutáneas, 170
 - tejido conjuntivo, 170
- pronóstico a largo plazo de la hemofilia, 170
- tratamiento, 170
 - gravedad de la hemofilia, 170
 - procoagulantes, 170
 - tipo de hemofilia, 170
 - vida media del factor administrado, 170
- etiología de la coagulación intravascular diseminada, 172c
 - asfixia-hipoxia, 172c
 - cáncer, 172c
 - cid neonatal, 172c
 - embolia grasa, 172c
 - enfermedad de la membrana hialina, 172c
 - hiperpirexia maligna, 172c
 - infección, 172c
 - lesiones térmicas por quemaduras y congelaciones, 172c
 - lesiones tisulares, 172c
 - leucemias, 172c
 - policitemia, 172c
 - rabdomiólisis, 172c
 - traumatismo por aplastamiento, 172c
 - trombosis de los grandes vasos, 172c
 - tumores sólidos, 172c
- fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada, 173c
 - activación de la vía, extrínseca, 173
 - intrínseca, 173
 - activación del factor II (protrombina), 173
 - conversión de fibrinógeno-fibrina, 173c
 - hemólisis, trombocitólisis, 173c
 - toxinas de insectos, 173c
 - venenos de serpientes, 173c
 - lesión endotelial, 173c
 - acidosis, 173c
 - agentes infecciosos, 173c
 - toxinas, 173c
 - virus, 173c
 - liberación de tromboplastina tisular, 173c
 - accidentes obstétricos, 173c
 - hemólisis, trombocitólisis, 173c
 - síndrome de aplastamiento, 173c
- Enteropatía por gluten, 6
- Epstein-Barr, virus, 31c
- Equilibrio acidobásico, 228
- Eritrocitos Rh₀ negativos, 210
- Esclerodermia, 233c
- Esclerosis, general progresiva, 233c
 - lateral amiotrófica, 233c
- Esferocitosis hereditaria, 35-37
 - anemia, 35
 - en la infancia, 36
 - infección por el parvovirus humano B19, 36
 - enfermedad de Wilson, 10
 - esplenectomía, 37
 - sepsis fulminante por bacterias encapsuladas, 37
 - esplenomegalia, 36
 - frotis de sangre periférica, 36
 - anisocitosis, 36
 - poiquilocitosis, 36
 - policromatofilia, 36
 - hemólisis grave, 35
 - esplenectomía, 36
 - hiperbilirrubinemia, 36
 - ictericia, 36
 - prueba, antiglobulina humana, 36
 - autohemólisis, 36
 - Coombs directa negativa, 36
 - fijación de eosin-5-maleimida (EMA), 36
 - fragilidad osmótica, 36
 - sepsis por clostridios, 10
 - síndrome de Zieve, 10
 - terapia con ácido fólico, 36
- Esplenectomía, 251, 280
- Esplenomegalia, 93
 - masiva, 101
 - persistente, 95c
 - por ecografía o gammagrafía, 98c, 100c
 - progresiva, 94
- Esquistocitos, 104
- Estado hipercoagulable, trombofilia, 179-184
 - alteraciones heredofamiliares o adquiridas, 179
 - aspectos clínicos sugerentes de trombofilia, 179c
 - antecedente familiar de trombosis, 179c
 - asociación, de trombosis con pérdidas fetales recurrentes, 179c
 - simultánea de trombosis venosas y arteriales, 179c
 - necrosis dérmica inducida por warfarina, 179c
 - púrpura neonatal fulminante, 179c
 - "resistencia" al tratamiento anticoagulante convencional, 179c
 - trombosis, en edad temprana (menos de 40 años), 179c
 - "idiopática" recurrente, 179c
 - sin causa aparente, 179c
 - venosas en sitios poco comunes, 179c
 - cuadro clínico, 179
 - deficiencia de antitrombina III, 179
 - actividad del cofactor de heparina, 180c
 - actividad inhibitoria de trombina, 180c
 - antígeno antitrombina III, 180c
 - por inmunoelectroforesis cruzada, 180c
 - sitio de la alteración genética, 180
 - tipo de defecto, 180
 - deficiencias de las proteínas C y S de la coagulación, 181
 - embolia pulmonar, 181
 - púrpura neonatal fulminante, 181
 - tromboflebitis superficial, 181
 - trombosis venosa durante el embarazo, 181
 - efectos tóxicos de la homocisteína, 182c
 - factor, II (protrombina) G20210A, 181
 - V Leiden (resistencia a la proteína C activada), 180
 - factores adquiridos, 182
 - deficiencia de antitrombina III, 183
 - hiperhomocistinemia, 182
 - resistencia a la proteína C activada, 182
 - síndromes antifosfolípidos, 183
 - aborto habitual, 183
 - anticoagulante lúpico, 183
 - lupus eritematoso diseminado, 183
 - primario, 183
 - trombocitopenia leve o moderada, 183
 - venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), 183
- hiperhomocistinemia (homocistinuria), 182
 - aterotrombosis prematura, 182
 - glaucoma, 182
 - luxación del cristalino, 182
 - osteoporosis, 182
 - retraso mental, 182
 - trombosis venosas profundas, 182
- enfermedades asociadas con trombofilia, 179c
 - adquiridas, 179c
 - anticuerpos antifosfolípidos, 179c
 - criofibrinogenemia, 179c
 - deficiencia de antitrombina III, 179c
 - hiperfibrinogenemia, 179c
 - hiperhomocistinemia, 179c
 - resistencia a la proteína C activada, 179c
 - hereditarias, 179c
 - alteraciones del sistema fibrinolítico, 179c
 - aumento del factor VIII (factor antihemofílico), 179c
 - deficiencia(s) de, antitrombina III, 179c

Estado hipercoagulable, trombofilia (*cont.*)
 proteínas C y S, 179c
 disfibrinogenemias, 179c
 factor V R506Q (factor Leyden), 179c
 hiperhomocistinemia, 179c
 Estado refractario a la transfusión de plaquetas, 233c
 Estomatocitos, 104
 Estrés del flujo sanguíneo, 191f

F

Factor, VIII (antihemofílico), 147
 X (Stuart), 147
 de von Willebrand, 140, 148
 estimulante de colonias de granulocitos G-CSF, 3
 heterólogo, 7
 Fenacetina, 41c
 Fenilhidrazina, 41c
 Fibrina insoluble, 149f
 Fibrinógeno, 150
 Fisiología de la coagulación I. Función plaquetaria, 137-143
 fase plaquetaria, 139
 adhesión plaquetaria, 140
 agregación plaquetaria, 141
 cambio de forma, 141
 estructura plaquetaria, 139, 139f
 gránulos, α , 139f
 de glucógeno, 139f
 densos, 139f
 membrana celular, 139f
 microfilamentos, 139f
 microtúbulos, 139f
 mitocondria, 139f
 sistema tubular, abierto, 139f
 cerrado, 139f
 formación del trombo plaquetario, 142
 fisiología plaquetaria, 140
 secuencia de la activación plaquetaria, 141f
 adherencia, 141f
 agregación, 141f
 cambio de forma, 141f
 coagulación, 141f
 exposición del subendotelio, 141f
 lesión vascular, 141f
 trombina, 141f
 reacción de liberación, 141
 zona gel-sol, 148
 fase vascular, 138
 estructura de los vasos sanguíneos, 138f
 adventicia, 138f
 capa, media, 138f
 subendotelial, 138f
 célula endotelial, 138f
 flujo sanguíneo, 138f
 membrana basal, colágeno, 138f
 vasoconstricción refleja, 138f
 Fisiología de la coagulación II, 145-154
 fase fibrinolítica, 149
 activación del plasminógeno, 149
 exógeno, 149
 extrínseco, 149
 intrínseco, 149
 formación de la fibrina, 149f
 fibrinógeno, 149f
 insoluble, 149f
 monómeros de fibrina + fibrinopéptidos A y B, 149f
 polímeros de fibrina, 149
 trombina, 149f
 mecanismos de control de la coagulación, 150-151
 depuración hepática, 151
 fibrinólisis, 151
 flujo de la sangre, 151
 mecanismos anticoagulantes naturales, 151
 mecanismos de retroalimentación en la coagulación, 151

modelo celular de la coagulación, 152
 fase de, amplificación, 154
 iniciación, 152
 propagación, 152
 sistema fibrinolítico, 150
 fase plasmática, 145
 activación del factor X, 147
 formación de la fibrina, 149, 149f
 generación de la trombina, 149
 activación de los factores contacto, 149
 circunscripción del proceso hemostático, 149
 conversión del fibrinógeno en fibrina, 149
 mecanismo de coagulación, 146
 vía extrínseca, 148f
 vía intrínseca, 148
 teoría de la cascada de Biggs y Douglas, 146
 teoría de Seegers, 146
 metabolismo de la vitamina K, 146f
 proteínas plasmáticas en la hemostasia, 145
 cimógenos, 145
 cofactores, 145
 estructurales, 145

Frotis de la sangre periférica, 277-282
 acantocito, 280
 anillo de Cabot, 280
 anisocitosis, 279
 autoaglutinación de eritrocitos, 281
 basófilo, 278
 célula plasmática, 282
 células en diana, 280
 cuerpos de Heinz, 281
 cuerpos de Howell-Jolly, 280
 cuerpos de Pappenheimer y siderocitos, 280
 dacriocitos, 280
 drepanocitos, 280
 eliptocito, 280
 eosinófilo, 278
 equinocitos, 280
 eritroblasto, 282
 eritrocito normal, 277
 esferocito, 279
 esquistocito, 280
 estomatocito, 280
 granulación tóxica, 281
 hipocromía, 279
 linfoblasto, 281
 linfocito(s), 271, 280
 atípico (linfocito reactivo), 283
 del donador, 264
 macrocitos ovalados, 279
 microcitos, 279
 microorganismos identificados, 282
 candidosis, 282
 filariosis, 282
 histoplasmosis, 282
 leishmaniosis, 282
 paludismo, 282
 toxoplasmosis, 282
 tripanosomiosis, 282
 mieloblastos, 282
 monocitos, 278
 neutrófilo(s), 277
 polisegmentado, 281
 núcleo desnudo, 281
 partes en, muy grueso, 277f
 sitio ideal para valoración, 277f
 plaquetas, 278
 gigantes, 278
 poiquilocitosis y anisocitosis, 279
 policromasia, 279
 punteado basófilo, 280
 reticulocitos, 279
 rouleaux o eritrocitos en pila de moneda, 281
 subtipos de linfoblastos, 281
 L1, células pequeñas, 281

- L2, blastos de tamaño variable, 281
- L3, o tipo Burkitt, 281
- técnica para la extensión, 277^f
- tinción de Kleihauer-Betke, 281
- FvW, desdoblado por el estrés del flujo en la pared, 191^f
- en el cuerpo de Weibel-Palade, 191^f
- moléculas de, secretadas por las células endoteliales, 191^f
- múltimeros del, 191^f

G

- Gammacarboxilación, 171
- Gammaglobulina G intravenosa, 193^c
- Gammapatías monoclonales, 124^c
 - amiloidosis primaria, 124^c
 - de significado indeterminado, 124^c
 - benigna (IgG, IgA, IgM, IgD), 124^c
 - gammapatías biclonales y triclonales, 124^c
 - proteinuria de Bence-Jones es idiopática, 124^c
 - relacionada con otras neoplasias, 124^c
 - enfermedad de cadenas pesadas γ , α y μ , 124^c
 - macroglobulinemia de Waldenström, 124^c
 - maligna(s), 124^c
 - leucemia de células plasmáticas (primaria o secundaria), 124
 - mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y de cadenas ligeras κ o β), 124
 - asintomático (*smoldering*), 124
 - no secretor, 124
 - osteoescleroso (síndrome de POEMS), 124
 - sintomático, 124
 - plasmocitoma, 124
 - extramedular, 124
 - solitario de hueso, 124
- Gastrectomía, 28
- Gastritis crónica atrófica, 28
- Gelación de protamina o etanol, 176
- Gen, BCR, 94
 - BCR/ABL, 94
 - c-ABL, 94
 - híbrido, 94
- Globulina, antitímocito, 198
 - humana anti-D, 189
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva, 233^c
- Glucocorticoides, 189^c
- Granulocitos-macrófagos, 105
- Guillain-Barré, síndrome, 233^c

H

- Hemangiomas gigantes, 157^c
- Hematemesis, 156^c
- Hematopoyesis, extramedular, 32
 - normal en los seres humanos, 2
 - regulación, 3
 - trilineal, 1
- Hematoquecia, 156^c
- Hematuria, 156^c
- Hemocromatosis, 67-70
 - estudio en los familiares, 69
 - flujograma de la estrategia del diagnóstico, 68^f
 - biopsia de hígado, 68^f
 - cirrosis, 68^f
 - flebotomía, 68^f
 - saturación de transferrina, 68^f
 - sospecha clínica de sobrecarga de hierro, 68^f
 - hereditaria, 67
 - pronóstico, 69
 - pruebas de laboratorio, 68
 - tratamiento, 69
 - en flebotomías, 69
 - estabilización del hematócrito, 69
- Hemoféresis, 231-234
 - categorías e indicaciones seleccionadas de la plasmaféresis, 233^c

- I. tratamiento estándar, aceptable, no obligatorio, 233^c
 - Guillain-Barré, 233^c
 - hipercolesterolemia familiar, 233^c
 - miastenia grave, 233^c
 - polineuropatías por IgG o IgA, 233^c
 - púrpura postransfusión, 233^c
 - púrpura trombocitopénica trombótica, 233^c
- II. aceptado solamente como tratamiento de sostén, 233^c
 - artritis reumatoide, 233^c
 - corea de Sydenham, 233^c
 - crioglobulinemia, 233^c
 - glomerulonefritis rápidamente progresiva, 233^c
 - inhibidores de factores de coagulación, 233^c
 - macroglobulinemia de Waldenström, 233^c
 - paraproteinemia e hiperviscosidad, 233^c
 - púrpura trombocitopénica inmunológica, 233^c
- III. inadecuadamente probada, 233^c
 - anemia aplásica, 233^c
 - anemia hemolítica autoinmune, 233^c
 - aplasia pura de serie roja, 233^c
 - enfermedad de Raynaud, 233^c
 - enfermedades del colágeno, 233^c
 - estado refractario a la transfusión de plaquetas, 233^c
 - isoimmunización materno-fetal, 233^c
 - rechazo de trasplante de corazón, 233^c
 - síndrome urémico hemolítico, 233^c
 - sobredosis e intoxicaciones diversas, 233^c
 - vasculitis, 233^c
- IV. utilidad no demostrada, 233^c
 - amiloidosis, 233^c
 - esclerodermia, 233^c
 - esclerosis general progresiva, 233^c
 - esclerosis lateral amiotrófica, 233^c
 - nefritis lúpica, 233^c
 - psoriasis, 233^c
 - rechazo de trasplante renal, 233^c
 - sida, 233^c
- complicaciones de la, 234
 - artralgias, 234
 - cefalea, 234
 - hemólisis mecánica, 234
 - hipocalciemia, 234
 - mialgias, 234
 - parestesias peribucales, 234
- indicaciones para la, eritrocitoféresis, 232
 - leucoféresis, 233
 - leucemia granulocítica crónica (LGC), 233
 - neutropenia severa, 233
 - plaquetoféresis, 232
 - plasmaféresis, 232
 - macroglobulinemia de Waldenström, 232
 - miastenia grave, 232
 - parálisis ascendente, 232
 - púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), 232
 - síndrome de Guillain-Barré, 232
 - recolección de células progenitoras, 232
- procesadores celulares, 231
 - aféresis de flujo, continuo, 231
 - discontinuo, 231
 - eritrocitoféresis, 231
 - plasmaféresis, 231
 - recolección de células progenitoras, 231
- Hemoglobinas anormales detectadas en Laboratorios Clínicos de Puebla, 48^c, 48
- Hemoglobinuria paroxística nocturna, 61-65
 - aspectos epidemiológicos, 61
 - consideraciones fisiopatológicas, 61-62
 - deficiencia de la expresión de las proteínas de membrana, 61
 - CD16 (receptor FcgIIIa), 62
 - CDw52, 62
 - factor acelerador de la degradación, 62
 - factor de restricción homóloga/C8bp, 62
 - inhibidor de la lisis reactiva de la membrana, 62
 - receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa, 62
 - sensibilidad a la lisis mediada por complemento, 62

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (*cont.*)
 pruebas especiales *in vitro*, 62
 cromosoma X, 61^f
 ausencia de la síntesis de GPI-A, 61^f
 fosfatidilinositolglicano, 61^f
 membrana celular, 61^f
 mutación somática en el gen PIG-A, 61^f
 proteína unida al GPI, 61^f
 diagnóstico, 63
 pruebas serológicas, 63
 citofluorometría, 63
 de Ham, 63
 de sacarosa, 63
 diagnóstico diferencial, 64
 déficit de hierro persistente e inexplicable, 64
 pancitopenia relacionada con hemólisis, 64
 signos de hemólisis intravascular de causa no precisada, 64
 trombosis venosas recurrentes, 64
 mutación somática del gen PIG-A, 61^f
 célula primordial, linfoide, 61^f
 multipotente, 61^f
 totipotente, 61^f
 determinación CD55/CD59 por citofluorometría, 61^f
 leucocitos y plaquetas, 61^f
 pronóstico, 65
 tratamiento, 64
 andrógenos, 64
 corrección de la anemia, 64
 eculizumab, 64
 globulina antitímocito, 65
 modificación de la hematopoyesis, 64
 prevención y tratamiento de la trombosis, 64
 trasplante alogénico de células hematopoyéticas de sangre periférica, 64
 vinculación con otras enfermedades hematológicas, 63
 anemia aplásica, 63
 cualitativa, 63
 cuantitativa, 63
 daño inmunológico al tejido hematopoyético, 63
 dismielopoyesis, 63
 hematopoyesis compensatoria, 63
 hematopoyesis ineficaz, 63
 hemólisis, 63
 modelo fisiopatogénico de la HPN, 63
 trombosis, 63
- Hemólisis, 27
 acelerada, 44
 inducida por infección, 40
 intravascular aguda, 9
 mecanismos, 35
 no inmune, 229
 trombocitólisis, 173
- Hemoptisis, 156^c
- Hemorragia anormal, evaluación del paciente, 155-159
 causas de trombocitopenia, 157^c
 anemia aplásica, 157^c
 hemangiomas gigantes, 157^c
 hipersplenismo, 157^c
 leucemia, 157^c
 mieloptisis, 157^c
 cuadro clínico de los síndromes hemorrágicos, 156
 antecedentes personales, 156
 enfermedad actual, 156
 hábitos de vida, 156
 definición de síndrome hemorrágico, 155
 estudios de laboratorio, 157
 pruebas de detección, 157
 cuantificación de fibrinógeno, 158
 recuento de plaquetas, 157
 tiempo de protrombina, 157, 158
 parcial activado (TTPa), 158
 pruebas especiales, 159
 agregación plaquetaria, 159
 cuantificación del factor XIII, 159
 función plaquetaria, 159
 tiempo de sangrado, 159
 exploración física, 157
 exámenes complementarios, 157
 localización de hematomas, 157
 mucosas, 157
 piel, 157
 fisiopatología de los síndromes hemorrágicos, 155
 coagulopático, 155
 mixto, 155
 trombocitopénico-trombocitopático, 155
 vasculopático, 155
 valoración de la hemorragia mucocutánea, 156^f
 manifestaciones de tipo hemorrágico, 156^c
 en cavidades, 156^c
 abdominal (hemoperitoneo), 156^c
 articular (hemartrosis), 156^c
 torácica (hemotórax), 156^c
 hematemesis, 156^c
 hematoquecia, 156^c
 hematuria, 156^c
 hemoptisis, 156^c
 melena, 156^c
 miorragia, 156^c
 provocada, 156^c
 tendencia a la hemorragia, 156^c
 traumatismos leves, 156^c
 venopunciones, 156^c
- Hepatitis B y C, 31^c
- Hepatoesplenomegalia, 2
- Hernia hiatal, 23
- Herpes zoster, 88, 114
- Hidropesía fetal, 47^c, 58
- Hidroxiurea, 45
- Hiperbilirrubinemia, 40
- Hipercalemia, 228
- Hipercolesterolemia familiar, 233^c
- Hipersplenismo, 172
- Hiperhomocistinemia (homocistinuria), 182. *Véase también* Estado hipercoagulable; Trombofilia
 aterotrombosis prematura, 182
 glaucoma, 182
 luxación del cristalino, 182
 osteoporosis, 182
 retraso mental, 182
 trombosis venosas profundas, 182
- Hipertrofia porótica, 5
- Hiperpirexia maligna, 172^c
- Hipomotilidad intestinal, 28
- Hipotermia, 175^c
- ## I
- Ictericia, 28
 hemolítica congénita, 9
- Infarto(s), cerebral en la infancia, 45
 crisis de, 44
 de miocardio, 1
- Infestación por la tenia del pescado, 28
- Infiltración medular 15, 33^c
- Infusión de plasma fresco, 193^c
- Inhibidores de factores de coagulación, 233^c
- Inmunoadsorción, 189^c
- Inmunoglobulina, G intravenosa (IgG IV), 187
 intravenosa, 189^c
- Inmunosupresión, 242
- Isoinmunización materno-fetal, 233^c
- ## K
- Kala-azar, 33^c
- Kernicterus, 41

L

- Laboratorios Clínicos de Puebla, 48c, 48
 hemoglobinas anormales detectadas, 48c
- Leucemia granulocítica crónica, 93-95
 citogenética, 94
 cromosoma Filadelfia, 934
 mosaico para el cromosoma Ph, 94
 translocación 9;22, 94
 cuadro clínico, 93
 astenia, 93
 dolor en el hipocondrio izquierdo, 93
 hiporexia, 93
 litiasis renal, 93
 sensación de plenitud posprandial, 93
 datos de laboratorio, 93-94
 alteración bioquímica típica, 93
 aumento de eosinófilos y basófilos, 93
 grado moderado de anemia, 93
 predominio de mielocitos, 93
 evolución y pronóstico, 94
 tratamiento, 94
 busulfán, 94
 dasatinib, 95
 fase blástica, 94
 hidroxiurea, 95
 imatinib, 95
 interferón α es útil en la fase crónica, 95
 nilotinib, 95
 nuevos medicamentos, 95
 geldanamicina, 95
 inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación, 95
 leptomicina, 95
 rapamicina, 95
 trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 95
- Leucemia linfoblástica aguda, 77-82
 clasificación y biología, 77
 variaciones morfológicas L-1, L-2 y L-3, 77
 cuadro clínico, 79
 adenomegalia, 79
 dolor óseo o articular, 79
 esplenomegalia, 79
 fatiga o debilidad, 79
 hepatomegalia, 79
 pérdida de peso, 79
 definición e incidencia, 77
 mayor incidencia entre 2 y 5 años, 77
 menores de 20 años, 77
 del adulto, 81
 clasificación inmunológica, 81
 LLA "B madura", tipo Burkitt, en el 5%, 81
 LLA "pre-B", en el 70%, 81
 LLA "pre-T", en el 25%, 81
 diagnóstico molecular, 81
 pronóstico, 81
 tratamiento, 81
 etapa, I inducción de la remisión, 81
 II intensificación, uno o más ciclos, 81
 III profilaxis al SNC, 81
 IV mantenimiento por dos o tres años, 81
 genética molecular, 77
 expresión aberrante de protooncogenes, 77
 hiperdiploidia, 77
 translocaciones cromosómicas, 77
 metotrexato en, 80c
 tratamiento, 79
 combinación de medicamentos (quimioterapia combinada), 79
 dividido en cuatro etapas, 80
 inducción a la remisión, 80
 profilaxis al SNC, 80
 intensificación posinducción, 80
 mantenimiento o terapia continua de erradicación, 80
 medicamentos, 6-mercaptopurina, 80c
 asparaginasa, 80c
 ciclofosfamida, 80c
 daunomicina, 80c
 doxorubicina, 80c
 etopósido, 80c
 metotrexato, 80c
 mitoxantrona, 80c
 prednisona, 80c
 vincristina, 80c
 radioterapia, 80
 "tratamiento total", 79
- Leucemia linfocítica crónica, 87-90
 aneuploidias, 87
 causas, 87
 clasificación por etapas y pronóstico, 89
 sistema de Rai modificado, 89
 pacientes en tres etapas, 89
 riesgo alto, 89
 riesgo bajo, 89
 riesgo intermedio, 89
 clasificación de Binet, 89
 masas ganglionares afectadas, 89
 presencia de anemia y trombocitopenia, 89
 complicaciones, 88c
 anemia hemolítica autoinmune, 88c
 infecciones en las fases avanzadas de la enfermedad, 88c
 linfoma de células B grandes, 88c
 criterios de respuesta, 88
 datos de laboratorio, 88
 biometría hemática, 88
 anemia normocítica y normocrómica, 88
 hiperleucocitosis, 88
 hipogammaglobulinemia, 88
 trombocitopenia, 88
 criterios diagnósticos, 88
 infiltración de la médula ósea, 89
 inmunofenotipo compatible con LLC, 89
 morfología típica, 88
 recuento absoluto de linfocitos, 88
 definición y datos epidemiológicos, 87
 diagnóstico diferencial, 89
 leucemia, de células pilosas, 89
 prolinfocítica, 89
 linfoma(s), células de la zona del manto en fase leucémica, 89
 células T periféricas, 89
 centrolifocular en fase leucémica, 89
 linfocitos grandes y granulocitos, 89
 linfoplasmocitoides, 89
 zona marginal, 89
 síndrome de Sézary, 89
 fisiopatología e inmunofenotipo, 87
 protooncogén bcl, 88
 tratamiento, 89
 alemtuzumab (Campath), 90
 anticuerpo monoclonal anti-CD20, 89
 clorambucilo oral, 90
 nuevos medicamentos, 90
 clorodesoxiadenosina 2, 90
 desoxicofurformicina 2, 90
 monofosfato de fludarabina, 90
 trisomía 12, 88
 y leucemia de células pilosas, 90
 biometría hemática (BH), 91
 pancitopenia de moderada a intensa, 91
 esplenomegalia por infiltración, 90
 exposición a químicos (insecticidas, herbicidas y fungicidas), 90
 factores ocupacionales, 90
 frecuente en caucásicos que en otras razas, 90
 indicaciones de tratamiento, 91c
 anemia con una Hb < 8 a 10 g/dl, 91c
 células pilosas circulantes en gran cantidad, 91c
 esplenomegalia sintomática, 91c
 infecciones graves de repetición, 91c
 infiltración dolorosa o masiva de ganglios linfáticos, 91c
 infiltración ósea, 91c

- Leucemia linfocítica crónica (*cont.*)
 y leucemia de células pilosas (*cont.*)
 neutropenia con neutrófilos totales < 500 a 1000/ μ l, 91c
 trombocitopenia con un recuento plaquetario < 50 a 100000/ μ l, 91c
 vasculitis clínicamente importante, 91c
 infecciones por agentes oportunistas, hongos, 91
 micobacterias, 91
 parásitos, 91
 manifestaciones hemorrágicas por trombocitopenia, 91
 virus de Epstein-Barr, 90
- Leucemia mieloblástica aguda, 83-86
 blastos mieloides, 84
 clasificación franco-americana-británica (Fab) y biología, 83
 MO mieloblástica muy indiferenciada (15%), 83
 M1 mieloblástica con mínima diferenciación (15%), 83
 M2 mieloblástica con diferenciación (25%), 83
 M3 promielocítica (5 a 10%), 83
 M4 mielomonoblástica (10%), 83
 M5 monoblástica (10%), 83
 M6 eritroleucemia (5%), 83
 cuadro clínico, 84
 cuerpos de Auer, 84
 definición e incidencia, 83
 en neonatos, 83
 enfermedad heterogénea en los adultos, 83
 mutación de la célula madre hematopoyética, 83
 diagnóstico, 84
 biometría hemática, 84
 blastos mieloides "típicos", 84
 cuerpos de Auer, 84
 técnicas, biología molecular, 84
 citofluorometría, 84
 citoquímicas, 84
 tinción citoquímica de mieloperoxidasa (MPO), 84
 en niños, 85-86
 genética molecular, 85-86
 síndromes, de Klinefelter (XXY), 85
 mutaciones, 85
 Turner (XO), 85
 trisomía 21 o síndrome de Down, 85
 tratamiento, 86
 arabinósido de citosina (ARA-C), 86
 daunorrubicina, 86
 genética molecular, 83-84
 aneuploidia (número anormal), 83
 monosomías 7 y 21, 84
 pérdida del cromosoma X o el Y, 84
 pseudodiploidia (estructura anormal), 83
 translocación(es), 8;21 y 15;17, 84
 (15;17) (q31;q22), 84
 trisomías 8 y 21, 83
 tratamiento, 84-85
 aislamiento relativo, 85
 aseo extremo, 85
 factor estimulante de colonias de granulocitos, 85
 medicamento (combinación de dos o tres), 84
 daunorrubicina o mitoxantrona, arabinósido de citosina, 84
 etopósido y tioguanina o 6-mercaptopurina, 84
 quinolonas, 85
 transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos, 85
- Linfadenopatía sintomática, 91c
- Linfoma de Hodgkin, 117-121
 anatomía patológica y clasificación, 113
 clasificación de Rye, 1966, 113
 celularidad mixta, 113
 depleción linfocitaria, 113
 esclerosis nodular, 113
 predominio linfocítico, 113
 citomegalovirus, 113
 cuadro clínico y diagnóstico, 114
 adenomegalia, 114
 diaforesis, 114
 fiebre, 114
 gammagrama con galio, 114
 pérdida de peso corporal en menos de seis meses, 114
 prurito, 114
 tomografía por emisión de positrones, 114
 datos epidemiológicos y causas, 113
 incidencia bimodal, 113
 después de los 60 años, 113
 en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 34 años), 113
 definición, 113
 célula de Reed-Sternberg, 13
 enfermedad maligna, linfoproliferativa, 113
 desnutrición, 113
 etapa clínica (Costwolds, Inglaterra), 114
 herpes simple tipo 2, 113
 retrovirus, 113
 situaciones especiales, 116
 embarazo, 116
 pacientes infectados por VIH, 116
 tratamiento, 115
 esquema ABVD, 115c
 bleomicina: 10 mg/m IV días 1 y 15, 115c
 dacarbacina: 375 mg/m IV días 1 y 15, 115c
 doxorubicina: 25 mg/m IV días 1 y 5, 115c
 vinblastina: 6 mg/m IV días 1 y 15, 115c
 radioterapia y quimioterapia combinada, 115
 trasplante, alogénico, 115
 de células hematopoyéticas, 115
 virus de Epstein-Barr, 113
- Linfomas no Hodgkin, 117-121
 aspectos patológicos, 118
 clasificación, 117
 grado alto de malignidad, 117
 células grandes, inmunoblástico, 117
 células pequeñas, núcleo no hendido tipo Burkitt, linfoblástico, 117
 grado bajo de malignidad, 117
 folicular de linfocitos pequeños y grandes y núcleo hendido, 117
 folicular de linfocitos pequeños y núcleo hendido, 117
 linfocitos pequeños bien diferenciados, 117
 grado intermedio de malignidad, 117
 difuso de células grandes, 117
 difuso de células pequeñas y grandes, 117
 difuso de células pequeñas y núcleo hendido, 117
 folicular de células grandes, 117
 para uso clínico (*Working Formulation*, 1982), 117
 REAL, 118
 agresividad clínica, 118
 equivalente celular normal, 118
 genotipo, 118
 inmunofenotipo, 118
 morfología o histología, 118
 cuadro clínico y evolución, 119
 fiebre inexplicable, 119
 hepatoesplenomegalia, 119
 linfoma primario del cerebro, 119
 cambios cognitivos y de personalidad, 119
 convulsiones, 119
 en pacientes con sida, 119
 hipertensión intracraneal, 119
 parálisis de nervios faciales, 119
 sudación nocturna, 119
 definición y datos epidemiológicos, 117
 antecedente familiar de linfoma, 117
 enfermedades autoinmunes, 117
 enfermedades malignas previas, 117
Helicobacter pylori, 117
 incidencia mundial, 117
 infección por VIH, 117
 inmunosupresión natural o adquirida, 117
 transfusiones sanguíneas, 117
 virus de Epstein-Barr, 117
 etapa clínica de (Ann Arbor), 119c
 frecuencia relativa de los distintos tipos histológicos, 119c
 anaplásico células grandes T/nulo 2.4%, 219c
 Burkitt < 1%, 119c

células, del manto 6.0%, 219c
 grandes B primario del mediastino 2.4%, 219c
 T periféricas 7.0%, 219c
 difuso de células grandes B 30.6%, 119c
 folicular 22.1%, 119c
 linfoblástico T 1.7%, 119c
 linfocítico de células pequeñas 6.7%, 119c
 linfoplasmocitoide 1.2%, 119c
 micosis fungoide < 1%, 119c
 tipo Burkitt 2.1%, 119c
 zona marginal-esplénica < 1%, 119c
 zona marginal-ganglionar 1.8%, 119c
 zona marginal-MALT 7.6%, 119c
 índice de pronóstico internacional (IPI), 119c
 afección de dos o más zonas extraganglionares, 119c
 de factores de riesgo, 120
 deshidrogenasa láctica > 2 veces lo normal, 120
 edad > 60 años, 120
 estado funcional > 2, 120
 etapas III o IV, 120
 participación extraganglionar > 1 sitio, 120
 deshidrogenasa láctica elevada, 119c
 edad mayor de 60 años, 119c
 etapas III/IV (avanzados), 119c
 factores negativos para la sobrevida, 119c
 mal estado general, 119c
 pronóstico, estudios de laboratorio y gabinete, 120
 tratamiento, 120
 anticuerpos monoclonales, 120
 quimioterapia combinada, 120
 CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina
 y prednisona), 120
 radioterapia, 120
 trasplante, alogénico de células hematopoyéticas, 120
 de médula ósea, 120

M

Macroglobulinemia de Waldenström, 129-132, 233c
 clasificación y selección del tratamiento (Clínica Mayo), 131c
 criterios para el diagnóstico, 130c
 cuadro clínico, 129
 datos, de laboratorio, 130
 epidemiológicos, 129
 diagnóstico diferencial, 130
 amiloidosis, 130
 enfermedades autoinmunes, 130
 leucemia linfocítica crónica de célula B, 130
 linfoma, de la célula del manto, 130
 de la zona marginal, 130
 folicular, 130
 linfocítico de células pequeñas, 130
 linfoplasmocitoide, 130
 exposición a radiaciones ionizantes, 129
 infección por el virus de la hepatitis C, 129
 linfoma linfoplasmocítico (LPL), 129
 pronóstico, 131
 tratamiento, 131
 ciclofosfamida, 131
 clorambucilo, 131
 5-clorodesoxiadenosina, 131
 Medicina transfusional, 201-203
 grupos sanguíneos, 201
 sistema ABO, 201
 anticuerpos, 201
 antígenos, 201
 sistema Rh, 202
 anticuerpos, 202
 D parcial, 202
 inmunoprofilaxis con anticuerpos anti-D, 203
 embarazo, 203
 en caso de aborto, 203
 traumatismo abdominal, 203
 inmunoprofilaxis de la sensibilización al antígeno D, 203

síndrome Rh null, 202
 otros grupos sanguíneos, 203
 Megaloblastos *in vivo*, 7
 Melena, 156c, 188
 Menometrorragias, 23, 23c
 Miastenia grave, 233c
 Mielofibrosis, 100
 Mieloma múltiple, 123-127
 clasificación de las gammopatías monoclonales, 124c
 amiloidosis primaria, 124c
 de significado indeterminado, 124c
 benigna (IgG, IgA, IgM, Ig), 124c
 gammopatías biclonales y triclonales, 124c
 proteinuria de Bence-Jones idiopática, 124c
 relacionada con otras neoplasias, 124c
 enfermedad de cadenas pesadas γ , α y μ , 124c
 macroglobulinemia de Waldenström, 124c
 maligna, 124c
 leucemia de células plasmáticas (primaria o secundaria), 124
 mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y de cadenas ligeras κ o
 λ), 124
 asintomático (*smoldering*), 124
 no secretor, 124
 osteoescleroso (síndrome de POEMS), 124
 sintomático, 124
 plasmocitoma, 124
 extramedular, 124
 solitario de hueso, 124
 crioglobulinas, 123
 criterios diagnósticos, 125c
 mayores, 125c
 plasmocitoma en biopsia de algún tejido, 125c
 menores, 125c
 células plasmáticas en médula ósea, 125c
 lesiones líticas en hueso, 125c
 diagnóstico diferencial, 125
 artritis reumatoide, 125
 enfermedades del colágeno, 125
 leucemia de células plasmáticas, 125
 epidemiología y hallazgos clínicos, 124
 anemia normocítica normocrómica, 124
 daño renal, amiloidosis, 124
 crioglobulinemia, 124
 enfermedad, de cadenas ligeras, 124
 por depósito de cadenas pesadas o ligeras, 124
 hipercalcemia, 124
 hiperuricemia, 124
 uricosuria, 124
 deficiencia relativa de eritropoyetina, 124
 dolor óseo, 124
 enfermedad de von Willebrand adquirida, 124
 función plaquetaria anormal, 124
 IgM en macroglobulinemia de Waldenström, 124
 insuficiencia renal, 124
 lesiones líticas de manera diseminada, 124, 124f
 neuropatía periférica, 124
 síndrome de hiperviscosidad, 124
 supresión de la eritropoyesis mediada por IL-6, 124
 factores pronósticos, 125
 etapa, I, supervivencia media de 60 meses, 125
 II, supervivencia de 50 meses, 125
 III, supervivencia de 26 meses, 125
 IL-6 en suero, 126
 monosomía del cromosoma 13, 126
 suero de β_2 -microglobulina, 126
 sistema de clasificación por etapas para pacientes con, de Durie y
 Salmon, 125c
 tratamiento, 126
 bortezomib, 126
 combinación de melfalán y prednisona, 126
 infusión de linfocitos del donador original y efecto injerto contra
 mieloma, 127
 lenalidomida, 126
 talidomida, 126
 trasplante, alogénico de células hematoprogenitoras, 127

Mieloma múltiple, tratamiento, trasplante (*cont.*)
 autólogo de células hematopoyéticas, 126
 Mieloptisis, 157, 188
 Miorragia, 156*c*, 157
 Monómeros de fibrina + fibrinopéptidos A y B, 149*f*
 Mononucleosis infecciosa, 79, 114
 Muerte fetal, 45
 Multímeros del FvW, 192*f*

N

Nefritis lúpica, 233*c*
 Neoplasias, 247*c*
 hematológicas, 267
 hematopoyéticas, 264
 leucemias hematológicas, 247*c*
 agudas, 247*c*
 crónicas, 247*c*
 mieloma, 247*c*
 sólidas, linfomas no Hodgkin, 247*c*
 Neumonía por neumococo, 45
 Nitrofurantoína, 41*c*

O

Osteomielitis, 25
 Ovalomacroцитosis, 104

P

Parálisis, ascendente, 232
 de nervios faciales, 119
 Paraproteinemia e hiperviscosidad, 233*c*
 Parasitosis, 23*c*
 Parvovirus humano B19, 44
 Pielonefritis, 45
 Plaquetoféresis, 213
 Plasma fresco congelado, 214, 230. *Véase* Terapia con componentes sanguíneos
 contraindicaciones, 214
 no usar como expansor de volumen, 214
 dosis y administración, 214
 indicaciones, 214, 220, 221
 coagulación intravascular diseminada, 214
 hemorragia activa, 214
 púrpura trombocitopénica trombótica, 214
 síndrome urémico hemolítico, 214
 Plasmaféresis, 232, 233, 233*c*
 Plasmina- α_2 -antiplasmina, complejos, 176
 Poiquilocitosis, 101, 104
 Polímeros de fibrina, 149
 Polineuropatías por IgG o IgA, 233*c*
 Primaquina, 41*c*
 Principios de inmunología aplicados a la hematología, 251-257
 función(es) del complemento, 254-255
 amplificadora de la inflamación, 255
 inmunorreguladora, 255
 lítica, 255
 opsonizante, 255
 sistema del complemento, 254
 activación del, 255*f*
 vía alterna, 255*f*, 256
 vía clásica, 255*f*, 255
 pruebas clínicas para valorar, 256
 respuesta inmune celular, 256
 respuesta inmune y producción del daño celular y tisular, 257
 mecanismos tipo, I o de hipersensibilidad inmediata, 257
 II o citotóxico, 257
 III o por complejos inmunes, 257
 IV o hipersensibilidad retardada o tardía, 257
 sistema inmune, 251
 respuesta inmune adquirida o adaptativa, 251

específica, 251
 inducible, 252
 memoria, 252
 transferible, 251
 respuesta inmune humoral, 252
 características de las inmunoglobulinas humanas, 254*c*
 contra antígenos dependientes del timo, 252
 estructura general de la inmunoglobulina G, 253*f*
 inmunoglobulinas IgM, IgG, IgA, IgE e IgD, 252-253
 electroforesis de suero humano, 253*f*
 albúmina, 253*f*
 suero humano normal monoclonal, 253*f*
 respuesta inmune innata, 252
 vías de activación del complemento, 255*f*

Proteína C (PC), 268
 Proteinuria de Bence-Jones idiopática, 124*c*, 130
 Prueba(s), antiglobulina humana (de Coombs), 7, 75, 207
 autohemólisis, 52
 cianuro ascorbato, 41
 citofluorometría, 63
 Coombs directa negativa, 55
 Donath Landsteiner, 54
 Ham (prueba del suero acidificado) positiva, 63
 Kleihauer-Betke, 282
 Schilling con radioisótopos, 28
 ZAP-70 positiva, 88
 Pruebas de compatibilidad previas a la transfusión, 205
 aplicaciones de la antiglobulina o de Coombs, 208
 directa, 208
 indirecta, 208
 control de la prueba de antiglobulina, 208
 fases de las pruebas cruzadas, 206
 prueba, de antiglobulina humana (Coombs), 207
 en solución salina, 206
 de baja concentración iónica (LISS), 206
 solución de albúmina, 206
 historia clínica, 205
 interpretación, cruzadas, 208
 de Coombs directa, 208
 del control de Coombs, 208
 procedimientos de las pruebas cruzadas, 206
 autocontrol, 206
 mayor, 206
 menor, 206
 suero, donador y glóbulos rojos del receptor, 206
 receptor y glóbulos rojos del donador, 206
 y glóbulos rojos del receptor, 206
 ¿qué ocurre después que se piden las unidades de sangre para un paciente?, 205
 compatibles, 205
 detección de anticuerpos irregulares (semipanel), 205
 determinación del grupo sanguíneo ABO y RH de receptor y donador, 205
 identificación y obtención de la muestra del receptor, 205
 incompatibles, 205
 pruebas cruzadas, 205
 selección de la sangre y sus componentes para transfusión, 209
 eritrocitos Rh₀ negativos, 210
 grupo sanguíneo, AB "receptores universales", 209
 ABO y Rh₀ compatibles, 209
 O ("donador universal"), 209
 Rh₀ positiva, 210
 Psoriasis, 233*c*
 Punteado basófilo, 104
 Púrpura trombocitopénica inmunológica, 185-189
 aguda o posinfecciosa de la infancia, 185
 cuadro clínico, 186
 equimosis, 186
 hemorragia, gastrointestinal, 186
 petequeal, 186
 sangrado gingival, 186
 exploración física, petequias y equimosis en sitios de traumatismo, 186
 vesículas hemorrágicas de mucosa oral, 186
 tratamiento, 186

- corticoesteroides, 186
 - esplenectomía, 187
 - inmunoglobulina G intravenosa, 187
 - del adulto o crónica, 187
 - datos de laboratorio para el diagnóstico, 187
 - examen de la médula ósea, 188
 - trombocitopenia amegacariocítica, 188
 - frotis de sangre periférica (FSP), 187
 - trombocitopenia aislada, 187
 - diagnóstico diferencial, 188
 - coagulación intravascular diseminada, 188
 - lupus eritematoso diseminado, 187
 - trombocitopenia(s), hereditarias, 188
 - secundaria a medicamentos, 188
 - hemorragia, 187
 - exploración clínica, equimosis, 187
 - gingivorragia y epistaxis, 187
 - hemorragia genitourinaria, 187
 - menorragia, 187
 - vesículas y bulas hemorrágicas, 187
 - sistema nervioso central, 187
 - tratamiento, azatioprina, 189c
 - ciclofosfamida, 189c
 - ciclosporina, 189c
 - colchicina (colquicina), 189c
 - corticoesteroides, 188
 - danazol, 189c
 - esplenectomía, 188, 189c
 - globulina humana anti-D, 189
 - glucocorticoides, 189c
 - inmunoadsorción, 189c
 - inmunoglobulina intravenosa, 189c
 - plasmaféresis, 189c
 - quimioterapia, 189c
 - rituximab, 189
 - vinblastina, 189c
 - vincristina, 189c
 - vitamina C, 189c
 - Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico, 191-194
 - curso y pronóstico, 194
 - banco de sangre para la plasmaféresis, 194
 - diagnóstico temprano, 194
 - infraestructura hospitalaria moderna, 194
 - transfusión de plasma fresco congelado, 194
 - vigilancia durante uno a dos años a partir del diagnóstico, 194
 - cuadro clínico, 192
 - alteraciones neurológicas diversas, 192
 - ataxia, 192
 - daño renal, 192
 - síncope, 192
 - trastornos visuales, 192
 - anemia hemolítica microangiopática, 192
 - datos de laboratorio, 192, 193
 - anemia, 193
 - esquistocitos o cascocitos, 193
 - hiperbilirrubinemia indirecta, 193
 - prueba de Coombs directa negativa, 193
 - trombocitopenia, 193
 - deficiencia de la enzima ADAMTS13 en la PTT, 191f
 - agregado de FvW, 191f
 - célula endotelial, 191f
 - estrés del flujo sanguíneo, 191f
 - FvW desdoblado por el estrés del flujo en la pared, 191f
 - FvW en el cuerpo de Weibel-Palade, 191f
 - FvW secretado anclado transitoriamente, 191f
 - múltimeros del FvW, 191f
 - diagnóstico diferencial, 192, 193
 - coagulación intravascular diseminada, 193
 - eclampsia, 193
 - leucemia aguda, 193
 - lupus eritematoso, 193
 - púrpura trombocitopénica autoinmune, 193
 - síndrome de Evans, 193
 - factores etiopatogénicos, 191
 - colitis hemorrágica, 192
 - trombosis microvascular difusa, 192
 - opciones terapéuticas, 193c
 - antiagregantes plaquetarios, 193
 - ciclosporina, 193c
 - corticoesteroides, 193c
 - esplenectomía, 193c
 - gammaglobulina G intravenosa, 193c
 - infusión de plasma fresco, 193c
 - plasmaféresis con reposición de plasma fresco, 193c
 - rituximab (anti-CD20), 193c
 - vincristina, 193c
 - tratamiento, 193
 - ácido acetilsalicílico (aspirina), 193
 - dipiridamol, 193
 - esplenectomía, 193c
 - inmunoglobulina G intravenosa, 193
 - recambio plasmático, 193
 - vincristina, 193, 193c
- ## R
- Rabdomiólisis, 172c
 - Reacción transfusional hemolítica aguda, 229
 - Reactivo de Coombs poliespecífico, 52
 - Rechazo de trasplante, de corazón, 233c
 - renal, 233c
 - Reticulocitopenia, 52
 - Reticulocitosis, 54
 - Rituximab (anti-CD20), 189, 193c
- ## S
- Sangre de cordón umbilical, 235-240
 - bancos de células, 236
 - compatibilidad entre donador y receptor y diversidad étnica, 237
 - crioconservación, 237
 - cuantificación de las células progenitoras hematopoyéticas, 238
 - descongelación y reinfusión de las células hematoprogenitoras, 239
 - perfil de laboratorio en las unidades, 238
 - placenta y, 235
 - recolección *in utero* o *ex utero*, 237
 - trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, 235
 - anemia aplásica grave, 235
 - errores congénitos del metabolismo, 235
 - inmunodeficiencias congénitas, 235
 - leucemia, 235
 - ventajas de la, para tratamiento e investigación, 236
 - Saturnismo o intoxicación por plomo, 14
 - Sepsis por clostridios, 10
 - Seudodiploidia, 83
 - Sida, 233c
 - Síndrome(s), aglutininas frías, 53
 - antifosfolípidos, 183
 - aborto habitual, 183
 - anticoagulante lúpico, 183
 - lupus eritematoso diseminado, 183
 - primario, 183
 - trombocitopenia leve o moderada, 183
 - venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), 183
 - aplastamiento, 173c
 - Bernard-Soulier, 163, 165
 - coagulación intravascular diseminada, 156
 - coagulopático, 155
 - dficultad respiratoria, 60
 - Geisbock, 98
 - hiperviscosidad, 88, 131
 - mielodisplásicos, 105
 - mixto, 155
 - Plummer-Vinson/Brown-Patterson-Kelly, 6
 - trombocitopénico-trombocitopático, 155
 - urémico hemolítico, 233c

Síndrome(s) (*cont.*)

- vasculopático o vasculitis, 155
 - Zieve, 10
 - Síndromes mielodisplásicos, 103-105
 - causas y cuadro clínico, 103-104
 - clasificación de la mielodisplasia, 103
 - anemia, refractaria, 103
 - con exceso de blastos, 103
 - sideroblástica, 103
 - leucemia mielomonocítica crónica, 103
 - clasificación por la Organización Mundial de la Salud, 103
 - anemia refractaria 5 a 10%, 103
 - con displasia multilinea 24%, 103
 - con sideroblastos en anillo 10 a 15%, 103
 - citopenia refractaria con displasia multilinea 24%, 103
 - diagnóstico y diagnóstico diferencial, 104
 - anemia, 104
 - estudio de la médula ósea, 104
 - examen del frotis de la sangre periférica, 104
 - anisocitosis, 104
 - anisocromía, 104
 - anormalidad eritrocítica, 104
 - dacriocitos, 104
 - esquistocitos, 104
 - estomatocitos o acantocitos, 104
 - ovalomacrocitosis, 104
 - poiquilocitosis, 104
 - punteado basófilo, 104
 - mielodisplasia con ligera hipoplasia, 104
 - pancitopenia moderada, 104
 - sin blastos circulantes, 104
 - tratamiento y pronóstico, 104-105
 - andrógenos, danazol, 105
 - mesterolona, 105
 - oximetolona, 105
 - antiapoptóticos, 104c
 - ciclosporina, 104c
 - 5-azacitidina, 104c
 - citarabina (ARA-C) o etopósido, 105
 - corticoesteroides, 104c
 - dacitabina, 105
 - eritropoyetina, 104c
 - factores de crecimiento, 104c
 - globulina antitimocito, 104c, 105
 - granulocitos-macrófagos, 105
 - imatinib, 104c
 - inmunosupresores, 104c
 - interferón, 104c
 - piridoxina, 104c
 - talidomida, 104c
 - trasplante de células hematopoyéticas, 104c
- Síndromes mieloproliferativos crónicos, 97
 - mielofibrosis, 100-101
 - cuadro clínico, 101
 - anemia, 101
 - esplenomegalia, 101
 - estado hipermetabólico, 101
 - datos, de laboratorio, 101
 - epidemiológicos, 101
 - definición, 100
 - diagnóstico, 101
 - dacriocitos, 101
 - esplenomegalia, 101
 - síndrome leucoeritroblástico, 101
 - etiopatogenia, 101
 - tratamiento, andrógenos, 101
 - 2-clorodesoxiadenosina, 101
 - eritropoyetina, 101
 - hidroxiurea, 101
 - transfusiones, 101
 - trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 101
 - policitemia vera, 97-99
 - critérios diagnósticos, 98
 - mayores, 219
 - A1, masa eritrocítica, mujeres = 32 ml/kg, 98
 - varones = 36 ml/kg, 98
 - A2, saturación arterial de O₂ (PO₂): = 92%, 98
 - A3, esplenomegalia, 98
 - menores
 - B1, trombocitosis: = 400 000/μl, 98
 - B2, leucocitosis: = 12 000/μl en ausencia de fiebre, 98
 - B3, fosfatasa alcalina leucocitaria: > 100, 98
 - B4, vitamina B₁₂ sérica alta, 98
 - cuadro clínico, 97
 - alteraciones visuales, 97
 - dolor epigástrico, 97
 - eritromelalgia, 97
 - prurito, 97
 - datos de laboratorio, 97-98
 - aumento en la concentración de hemoglobina, 97
 - mutación V617F del gen JAK2, 98
 - datos epidemiológicos, 97
 - en individuos de origen judío (ashkenazi), 97
 - frecuencia en caucásicos, 97
 - definición, 97
 - diagnóstico, 98
 - diferencial, policitemia reactiva, 98
 - policitemia secundaria, 98
 - policitemia vera o policitemia primaria, 98
 - evolución, 98
 - anemia, 99
 - aumento del tejido fibroso de la médula ósea, 99
 - esplenomegalia progresiva, 99
 - leucocitosis, 99
 - pronóstico, 99
 - tratamiento, 99
 - flebotomía, 99
 - quimioterapia, 99
 - terapia antitrombótica, 99
 - trombocitosis esencial, 99-100
 - cuadro clínico, 99
 - manifestaciones hemorrágicas, del tubo digestivo, 99
 - mucosa nasal, 99
 - manifestaciones trombóticas, 99
 - ataque isquémico transitorio, 99
 - claudicación intermitente, 99
 - eritromelalgia, 99
 - isquemia coronaria, 99
 - definición, 99
 - diagnóstico, 100
 - aspirado de médula ósea, 100
 - hiperplasia megacariocítica, 100
 - biometría hemática, 100
 - hematócrito normales, 100
 - hemoglobina, 100
 - recuento de leucocitos normal, 100
 - recuento plaquetario alto, 100
 - diferencial, deficiencia de hierro, 100
 - hemólisis, 100
 - hemorragia aguda, 100
 - síndromes mielodisplásicos, 100
 - síndromes mieloproliferativos crónicos, 100
 - trombocitosis reactiva por esplenectomía, 100
 - frotis de sangre periférica, 100
 - agregados de plaquetas con morfología anormal, 100
 - etiopatogenia, 99
 - tratamiento, 100
- Sistema del complemento, 254. *Véase también* Principios de inmunología aplicados a la hematología
 - activación del, 255
 - vía alterna, 256
 - vía clásica, 255
 - pruebas clínicas para valorar, 256
 - respuesta inmune celular, 256
 - respuesta inmune y producción del daño celular y tisular, 257
- Sistema HLA, 251
 - antígenos, 237
 - estudios de compatibilidad tisular, 242
 - cultivo mixto de linfocitos, 243
 - estudio serológico de microlinfocitotoxicidad, 242

herencia de los antígenos, 243f
 histocompatibilidad en los trasplantes, 242
 moléculas del, 242
 y la respuesta inmune normal, 241
 tipificación de los antígenos, 242
 Sistema inmune, 251
 respuesta adquirida o adaptativa, 251-252
 específica, 251
 inducible, 252
 memoria, 252
 transferible, 251
 respuesta humoral, 252
 características de las inmunoglobulinas humanas, 254c
 contra antígenos dependientes del timo, 252
 estructura general de la inmunoglobulina G, 253f
 inmunoglobulinas IgM, IgG, IgA, IgE e IgD, 252-253
 electroforesis de suero humano, 253f
 albúmina, 253f
 albúmina monoclonal, 253f

T

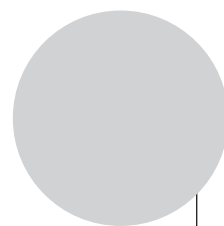
Talasemias, 47-50
 α , 47
 aborto, 47c
 genotipos y forma clínica, 47, 47c
 aborto, 47, 47c
 anemia, grave, 47, 47c
 hemolítica crónica, 47, 47c
 microcítica, hipocrómica, 47, 47c
 moderada, 47, 47c
 enfermedad por Hb H, 47c
 hidropesía fetal, 47c
 portador silencioso, 47c
 tara de talasemia α , 47c
 muerte por hidropesía fetal, 47
 edema, 47
 hepatoesplenomegalia, 47
 hipoxia intrauterina grave, 47
 palidez, 47
 β , 48-49
 alta prevalencia de, en Tamiahua, 48
 δ , 49
 síndromes Lepore, 49
 transfusión de concentrados de glóbulos rojos, 49
 eritrocitos microcíticos hipocrómicos, 48
 estudio de laboratorio, 49c
 biometría hemática, 49
 dianocitos, 49
 microcitosis con hipocromía, 49
 electroforesis de la hemoglobina, 49
 estudio hematológico sistemático, 48, 49c
 anchura de distribución eritrocítica (RDW), 49c
 ferritina sérica E, 49c
 hierro sérico, 49c
 formas "intermedia" y "menor" de, heterocigotas, 48
 hemoglobinas anormales detectadas en Laboratorios Clínicos
 de Puebla, 48, 48c
 Hb AC, 48c
 Hb CC, 48c
 Hb D Los Ángeles, 48c
 Hb G San José, 48c
 Hb Habana, 48c
 Hb I Filadelfia, 48c
 Hb Lepore Washington-Boston, 48c
 Hb "rápida", 48c
 Hb S/talasemia β , 48c
 Hb S/talasemia β /PHHF, 48c
 Hb SC, 48c
 Hb SD Los Ángeles, 48c
 hemoglobina S, 48c
 heterocigotos, 48c
 homocigotos, 48c
 talasemias compuestas, 48c

talasemia δ/β , 48
 heterocigota, 49
 homocigota o anemia de Cooley, 49
 "cráneo en cepillo", 49
 esplenomegalia de naturaleza gigante, 49
 hemocromatosis, 49
 método para descartar o ratificar la deficiencia de hierro, 50f
 Tasa de talasemia α , 47c
 Telangiectasia hemorrágica hereditaria, 161
 Terapia con componentes sanguíneos, 211-217
 almacenamiento de la sangre, 211
 disminución en el 2,3-difosfoglicerato, 211
 fuga de potasio intracelular, 211
 "lesión de almacenamiento", 211
 concepto de utilización de la sangre y sus fracciones, 211
 donación de sangre, 211
 efectos, adversos, 215
 inmunorreguladores, 216
 extracción y fraccionamiento de la sangre, 211
 indicaciones para la administración de componentes sanguíneos, 212
 albúmina, 215
 indicaciones en hipovolemia e hipoproteinemia, 215
 concentrado de, alta pureza, 215
 factor VIII, 215
 pureza intermedia, 215
 crioprecipitado, 214
 dosis y administración, 215
 indicaciones, 214
 precauciones, 214
 hemólisis, 214
 prueba de la antiglobulina humana, 214-215
 glóbulos rojos concentrados o concentrado globular, 212
 administración, 212
 anemia normovolémica, 212
 contraindicaciones y precauciones, 212
 glóbulos rojos leucorreducidos, 212
 inactivación viral, 215
 contraindicaciones y riesgos, 215
 dosis y administración, 215
 indicaciones, 215
 hemofilia A moderada a grave, 215
 inhibidores de bajo título contra factor VIII, 215
 plaquetas, 212-213
 contraindicaciones, 213
 coagulación intravascular diseminada no tratada, 213
 púrpura trombocitopénica inmunológica, 213
 púrpura trombocitopénica trombótica, 213
 dosis y administración, 213
 indicaciones, 213
 disfunción plaquetaria, 213
 en tratamiento de la hemorragia por trombocitopenia
 no inmune, 213
 hemorragia mucocutánea, 213
 reacciones adversas, 213
 aloimmunización a antígenos del sistema HLA de la
 clase I, 213
 escalofríos, 213
 estado refractario, 213
 fiebre, 213
 reacciones alérgicas, 213
 plaquetoféresis, 213
 dosis y administración, 214
 indicaciones de las plaquetas obtenidas por aféresis, 214
 plasma fresco congelado, 214
 contraindicaciones, 214
 dosis y administración, 214
 indicaciones, 214
 coagulación intravascular diseminada, 214
 hemorragia activa, 214
 púrpura trombocitopénica trombótica, 214
 síndrome urémico hemolítico, 214
 sangre total, 212
 dosis y administración, 212
 Tiroiditis de Hashimoto, 28
 Toxinas de insectos, 173

- Transfusión de la sangre y sus fracciones, aspectos prácticos de la, 223
- causas del estado refractario a plaquetas, 225c
 - anticuerpos anti-HLA, 225c
 - anticuerpos dependientes de drogas, 225c
 - auto-anticuerpos vs antígenos plaquetarios, 225c
 - incompatibilidad ABO, 225c
 - clasificación del sangrado agudo en paciente de 70 kg de peso, 223c
 - consideraciones, en el uso clínico de los eritrocitos, 224c
 - para tomar la decisión de transfundir glóbulos rojos, 224c
 - cuenta plaquetaria adecuada según el procedimiento o situación clínica, 225c
 - errores humanos (clericales) durante la transfusión sanguínea, 226c
 - fisiología de la anemia aguda y sus mecanismos compensatorios, 223c
 - indicaciones para la transfusión de plaquetas, 224c
 - observaciones aplicables a la transfusión de plaquetas, 225c
 - parámetros de calidad de las unidades de sangre recolectadas, 224c
 - recomendaciones generales para transfundir productos sanguíneos, 223c
 - sistema, ABO, 226c
 - Rh, 226c
 - transfusión de acuerdo a la concentración de hemoglobina, 224c
 - usos, clínicos, de las plaquetas, 224c
 - del plasma, 225c
 - del crioprecipitado, 225c
- Transfusión masiva, 227-230
- alteraciones de la coagulación, 227
 - alcalosis persistente, 228
 - deficiencia de los factores de coagulación, 228
 - equilibrio acidobásico, 228
 - hemólisis no inmune, 229
 - hipercaliemia, 228
 - hipotermia, 228
 - inmunosupresión, 228
 - microagregados, 229
 - reacción transfusional hemolítica aguda, 229
 - sobrecarga circulatoria, 229
 - toxicidad al citrato e hipocalciemia, 228
 - trombocitopenia, 227
 - problemas clínicos asociados, 227
 - tratamiento con componentes sanguíneos, 229
 - concentrados de plaquetas, 229
 - paquete globular, 229
 - plasma fresco congelado y crioprecipitado, 230
 - tratamiento con crioprecipitado, 230
- Transfusión sanguínea, guías para la, 219-222
- contraindicaciones, 219
 - de eritrocitos en paquete, 219
 - púrpura trombocitopénica trombótica, 220
 - trombocitopenia inducida por heparina, 220
 - generalidades, 219
 - paquete globular o concentrado eritrocitario, 219
 - contraindicaciones, 219
 - indicaciones de transfusión, 219
 - plasma fresco congelado y crioprecipitado, 220
 - contraindicaciones, hipovolemia, 220
 - INR prolongado en ausencia de sangrado, 220
 - plasmaféresis terapéutica (excepto en PTT), 220
 - indicaciones, 220
 - coagulación intravascular diseminada, 220
 - deficiencia de múltiples factores de coagulación, 220
 - intoxicación por warfarina o coumarínicos, 220
 - deficiencia de un factor individual de la coagulación, 220
 - factor V, 220
 - factor XI, 220
 - enfermedad hepática, 220
 - hipofibrinogenemia, 220
 - púrpura trombocitopénica trombótica, 220
 - transfusión masiva, 220
 - recomendaciones en profilaxis quirúrgica y casos especiales, 220
 - y sus derivados en pacientes pediátricos, 220
 - en recién nacidos, 221
 - dependencia crónica de oxígeno, 221
 - hemorragia aguda, 221
 - pérdida acumulada de sangre por una semana, 221
 - intrauterina, 220
 - anemia fetal causada por aloimmunización, 220
- Translocación(es), 8;21 y 15;17, 84
- 9;22, 94
 - 15;17, q31;q22, 84
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 245-249
- alogénicos, 245
 - complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), 246
 - de donador sano o de sangre del cordón umbilical, 245
 - autotrasplante o autólogos, 245
 - altas dosis de quimioterapia, 246f
 - criopreservación, 246f
 - estimulación con G-CSF, 246f
 - obtención de células hematopoyéticas de sangre periférica, 246f
 - profilaxis para infecciones, 246f
 - reinfusión de células hematopoyéticas, 246f
 - complicaciones, 248
 - del régimen inmunosupresor, 248
 - efectos tóxicos no hematológicos del régimen de acondicionamiento, 248
 - tardíos, 248
 - cataratas, 248
 - esterilidad, 248
 - hipotiroidismo, 248
 - mucosas bucal y ocular secas, 248
 - osteopenia, 248
 - osteoporosis, 248
 - trastornos del crecimiento, 248
 - tempranos, alopecia, 248
 - convulsiones, 248
 - diarrea, 248
 - enfermedad venooclusiva hepática, 248
 - miocardiopatía, 248
 - mucositis bucofaríngea, 248
 - náusea y vómito, 248
 - pericarditis, 248
 - enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, Graft Versus Host Disease) crónica, manifestaciones, 248
 - esclerodermia, 248
 - infecciones recurrentes, 248
 - liquen plano, 248
 - malabsorción, 248
 - pérdida de peso, 248
 - reacción liquenoide bucal o genital, 248
 - enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, Graft Versus Hostn Disease) aguda, factores de riesgo, 248
 - dificultad para cumplir con el régimen de inmunosupresión, 248
 - disparidad HLA entre donador y receptor, 248
 - donador sin parentesco, 248
 - edad avanzada del receptor del donador o de ambos, 248
 - géneros diferentes en el par donador/receptor, 248
 - injerto no purgado de linfocitos T, 248
 - indicaciones generales, 247c
 - alogénico, 247c
 - anemia, aplásica, primaria o secundaria, 247c
 - hemolíticas hereditarias, 247c
 - drepanocitosis, 247c
 - diseritropoyesis congénita, 247c
 - talasemia, 247c
 - enfermedades, autoinmunes selectas, 247c
 - genéticas, anemia de Fanconi, 247c
 - histiocitosis, 247c
 - osteopetrosis, 247c
 - hereditarias por almacenamiento, 247c
 - de Glanzmann, 247c
 - hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), 247c
 - aplasia pura de serie roja congénita, 247c
 - inmunodeficiencia combinada grave, de Wiskot-Aldrich, 247c
 - linfocitosis eritroagocítica, 247c
 - neoplasias hematológicas, 247c
 - leucemias agudas, 247c
 - leucemias crónicas, 247c
 - mieloma, 247c
 - neoplasias sólidas, linfomas no Hodgkin, 247c

- síndromes mielodisplásicos, 247c
 autólogo, 247c
 amiloidosis, 247c
 enfermedades autoinmunes selectas, 247c
 neoplasias hematológicas, leucemias agudas, 247c
 leucemia linfocítica crónica, 247c
 mieloma, 247c
 neoplasias sólidas, enfermedad de Hodgkin, 247c
 linfomas no Hodgkin, 247c
 neuroblastoma, 247c
 tumores sólidos pediátricos y cáncer testicular, 247c
 métodos para, alogénico, 247-248
 autólogo, 247-248
 seguimiento de pacientes sometidos, 249
 Tricoleucemia, 33c
 Trisomías 8 y 21, 83
 Trombastenia de Glanzmann, 163c
 Trombina, 154, 158
 Trombocitopenia, 224c, 227, 229
 Trombosis, 65
 Tuberculosis diseminada, 33c
 Tumores sólidos, 172c
- U**
- Úlcera péptica, 23c, 24
- V**
- Valores normales y pruebas especiales en el laboratorio de hematología, 271-277
 biometría hemática, 271
 cifras normales de hemoglobina y hematócrito a nivel del mar, 271c
 recuento de, plaquetas, 272c
 reticulocitos, 271c
 valores normales de los índices eritrocitarios secundarios, 271c
 concentración media de hemoglobina globular, 271c
 hemoglobina globular media, 271c
 variación en la distribución del tamaño de los eritrocitos, 271c
 volumen globular medio (VGM), 271c
- pruebas de coagulación y fibrinólisis, 275-276
 actividad de las proteínas C, S y antitrombina, 277c
 anticoagulante lúcido, 277c
 dímero D, 276c
 factor von Willebrand (VIII: vW), 275c
 Índice Internacional Normalizado (INR, *International Normalized Ratio*), 275c
 intervalos normales en la agregometría, 276c
 productos de degradación de la fibrina, 276c
 resistencia del factor V a la proteína C activada, 277c
 tiempo de, protrombina, 275c
 sangrado, 276c
 tromboplastina parcial activada, 275c
 tinciones especiales en laboratorio de hematología, 272-275
 actividad (puntuación) de la fosfatasa alcalina leucocitaria, 272c
 cuerpos de Heinz, 649c
 deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, 273c
 electroforesis de hemoglobina, 275c
 ferritina sérica, 274c
 hierro sérico, saturación de la transferrina y capacidad total de fijación (unión) de hierro, 274c
 prueba, de Brewer (de cribado o selección) para detectar deficiencia de G-6PD, 273c
 de hemólisis ácida o de Ham para diagnosticar hemoglobinuria paroxística nocturna, 274c
 para células falciformes o de inducción de drepanocitos (hemoglobina S), 274c
 tinción de hierro en médula ósea, 275c
 valores normales de citofluorometría, 272
- Várices esofágicas, 23c
 Vasculitis, 233c
 Venenos de serpientes, 172c
 VIH/SIDA, 170
 Vinblastina, 189c
 Vincristina, 126, 193c
 Virus, citomegalovirus, 31c
 de la inmunodeficiencia humana, 31c
 Epstein-Barr, 31c
 hepatitis, B, 31c
 C, infección por, 31c
 parvovirus B19, 31c
 Vitamina C, 189c

Encarte a color





● **Figura 45-1**
Punción del cordón umbilical con el equipo de recolección al momento de una cesárea.



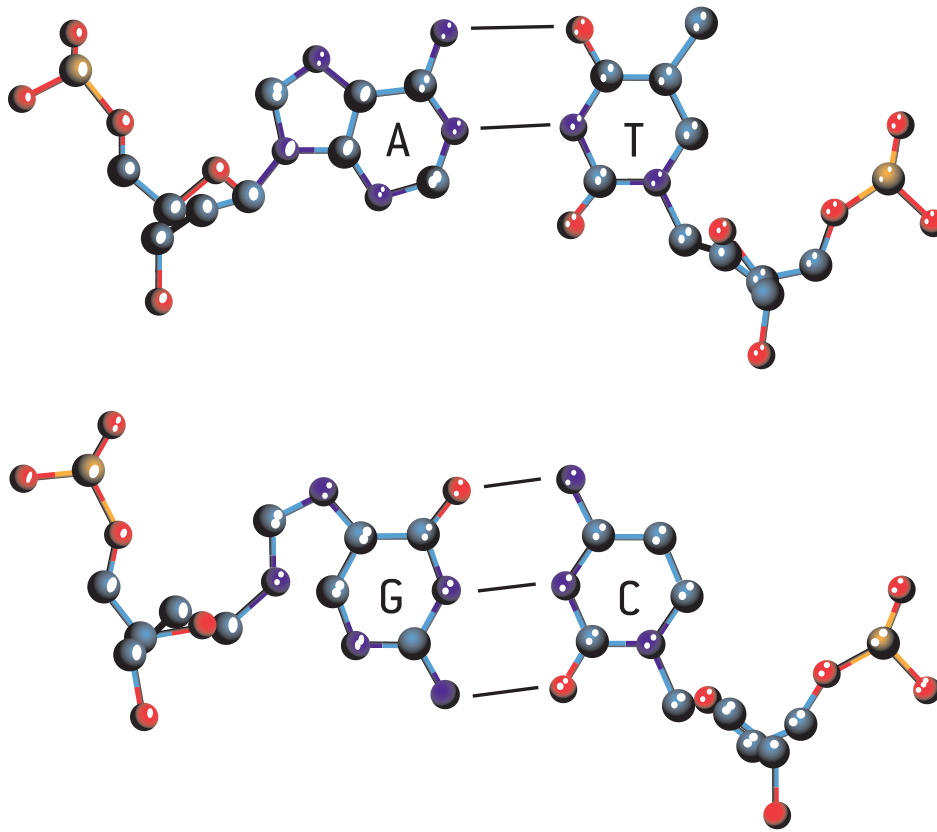
● **Figura 45-3**
Tanque de almacenamiento. Las unidades permanecen sumergidas en nitrógeno líquido, mientras que en la parte superior del tanque sólo se observa nitrógeno en fase de vapor.



● **Figura 45-2**
Recolección de sangre de cordón umbilical.

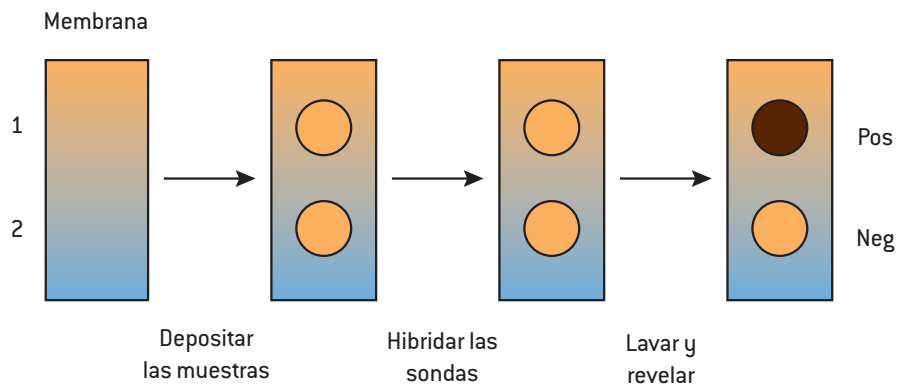


● **Figura 45-4**
Infusión de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical a través de un catéter venoso central en un niño con osteoporosis.



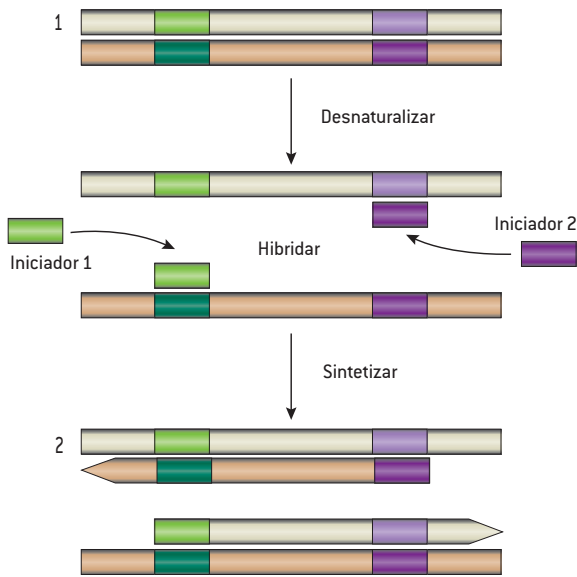
● **Figura 49-1**

Complementariedad de las bases nitrogenadas del DNA. Las bases púricas adenina (A) y guanina (G) forman pares con las bases pirimidínicas timina (T) y citosina (C) respectivamente. Esta regla es universal, en tanto que se cumple absolutamente en todos los seres vivos.



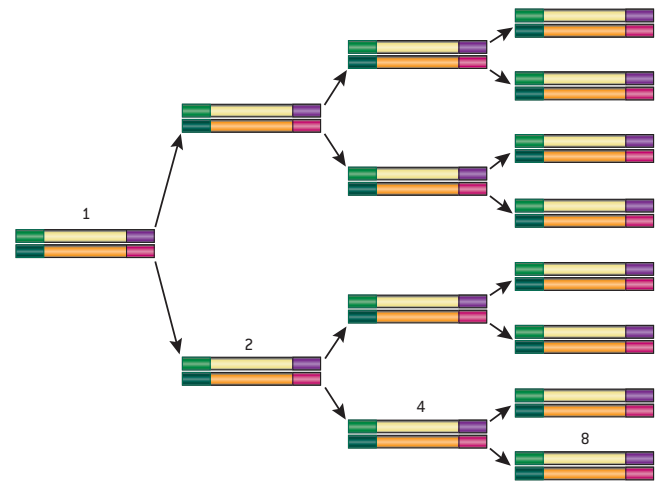
● **Figura 49-2**

Hibridación. Una sonda marcada, que es complementaria a una secuencia de interés, permite detectar, en una mezcla de ácidos nucleicos, la presencia de un fragmento específico. En la muestra 2 (Neg) no existe la secuencia de interés, mientras que la muestra 1 (Pos) sí la contiene.



● **Figura 49-3**

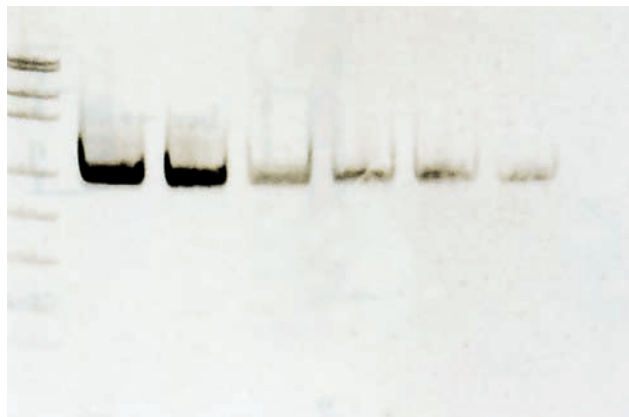
Reacción en cadena de la polimerasa [PCR]. Por medio de la PCR se obtienen dos copias de una molécula inicial de DNA. Cada ciclo de amplificación o copiado consta de tres eventos: la desnaturalización del dsDNA, la hibridación de los iniciadores a los extremos del fragmento que se desea amplificar y la extensión o síntesis por la acción de la DNA polimerasa.



● **Figura 49-4**

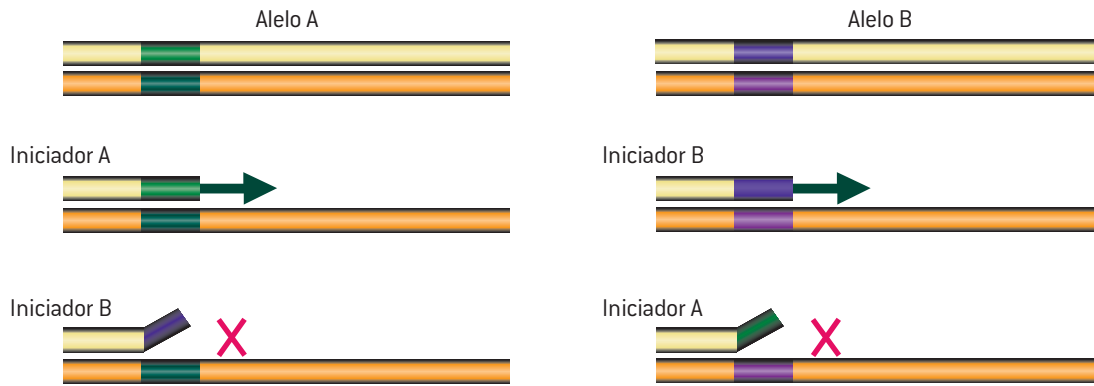
Reacción en cadena de la polimerasa. En cada ciclo se duplica el número de moléculas de DNA, resultando en una amplificación exponencial de un pequeño fragmento de DNA, denominado amplicón.

MW 10⁵ 10⁴ 10³ 100 10 1 CN



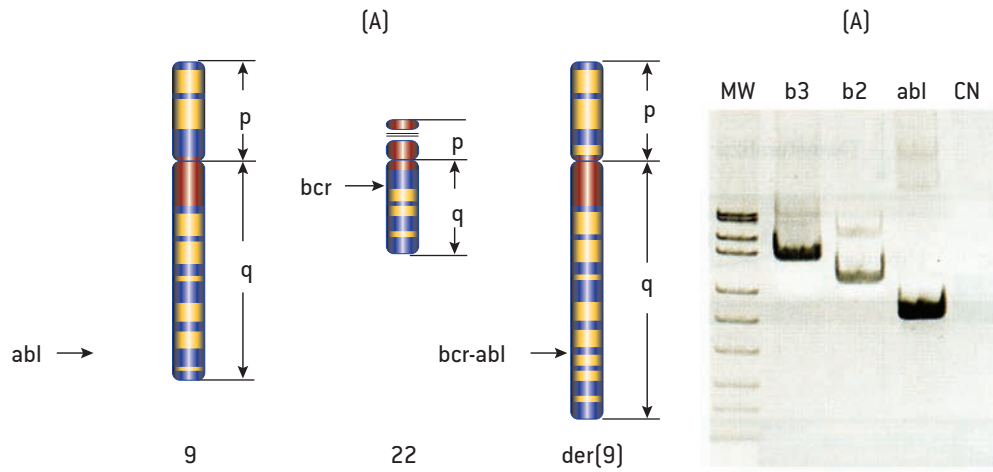
● **Figura 49-5**

Sensibilidad de la PCR. MW: marcadores de tamaño; carriles con números: productos de amplificación en muestras con 105, 104, 103, 102, 10 y 1 copias iniciales, respectivamente, en presencia de 0.1 µg de DNA humano; CN: control negativo, 0.1 µg de DNA humano. Es claro que la señal de 105 copias no es 105 veces más intensa que la señal proveniente de 1 copia. Por un fenómeno de saturación, la cantidad inicial de copias y el número obtenido de ellas después de la amplificación, no guardan una relación lineal.



● **Figura 49-6**

Detección directa de mutaciones en punto por PCR. Dos alelos que se distinguen entre sí por la variación de una sola posición se amplifican empleando el iniciador A (específico para el alelo A), o el iniciador B (específico para el alelo B). La amplificación se efectúa únicamente con el iniciador adecuado.



● **Figura 50-1**

Detección del cromosoma Filadelfia por RT-PCR. (A) El cromosoma Filadelfia se genera por la translocación recíproca de segmentos de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. Esta translocación resulta en la fusión entre los genes *bcr* y *abl*. (B) Al analizar el cromosoma Filadelfia de diversos pacientes con LGC se pueden observar los subtipos b3a2 [carril b3] y b2a2 [carril b2], que no parecen tener implicaciones de tipo clínico. MW: marcadores de tamaño; *abl*: control interno, RNA *abl*; CN: control negativo.

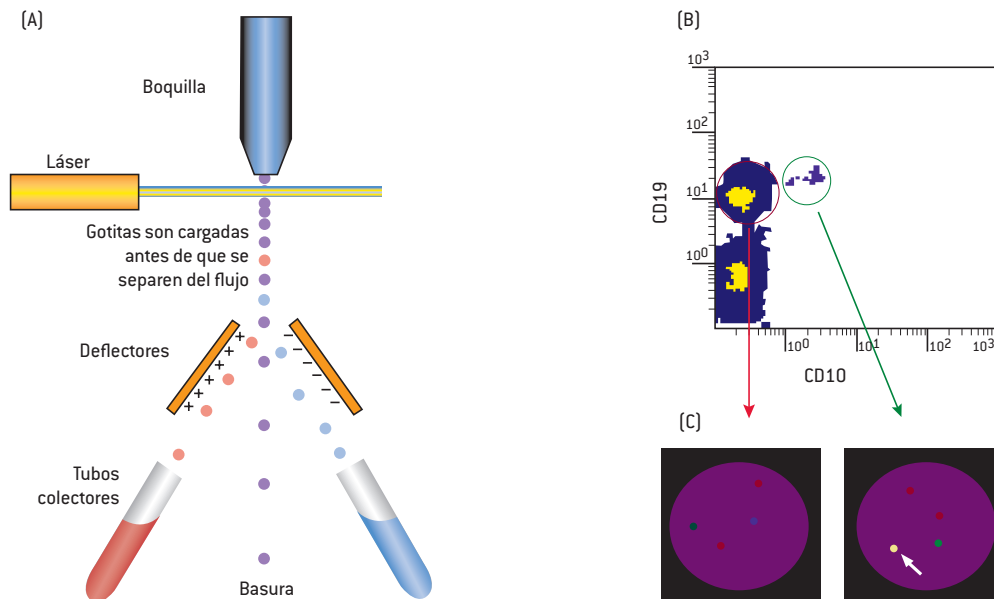


Figura 50-4

Ejemplo de la detección de enfermedad residual mediante la combinación de "cell sorting" (A) y FISH (C). En un paciente con leucemia aguda linfoblástica B se detectan 0.1% de células cuyo fenotipo antigénico puede corresponder indistintamente al de precursores B normales, o al de blastos residuales (B), y la cantidad de células no permite el análisis antigénico de su maduración, para discriminar estas posibilidades. Las células "sospechosas" se purifican mediante cell sorting, y en ellas se investiga la fusión *bcr/abl* (C: ver flecha blanca) por el método de FISH. Las células en la ventana roja del histograma (blastos) tienen la fusión *bcr/abl*, visualizada en los núcleos interfásicos por la adyacencia de las señales verde y roja (genera un color amarillo). Los linfocitos maduros de la ventana verde no tienen el cromosoma Filadelfia (dos señales verdes y dos rojas bien separadas).

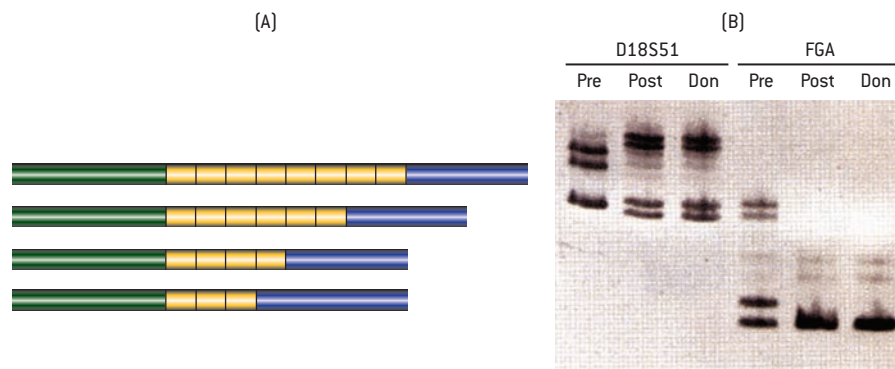


Figura 50-5

Análisis de quimerismo postransplante de células hematopoyéticas pluripotenciales. (A) Los marcadores del tipo STR son los más adecuados para determinar el quimerismo. Los alelos se distinguen por el número de repeticiones de secuencias cortas (2 a 4 pb). (B) La amplificación de STRs genera productos de tamaño variable, y en estado heterocigoto es de esperarse obtener dos bandas. Al analizar una muestra pretransplante (Pre) y una postransplante (Post) de un paciente injertado completamente con células totipotenciales del donador (Don), el patrón de bandas en la muestra Post debe corresponder al Don y por lo tanto ser diferente al patrón del receptor (Pre). En el ejemplo, esto se cumple con los dos marcadores D18S51 y FGA. El quimerismo es completo, dado que uno de los alelos en la muestra Pre no aparece en la muestra Post. Si los marcadores analizados son por casualidad iguales en el donante y en el receptor no permiten por ende determinar el quimerismo.

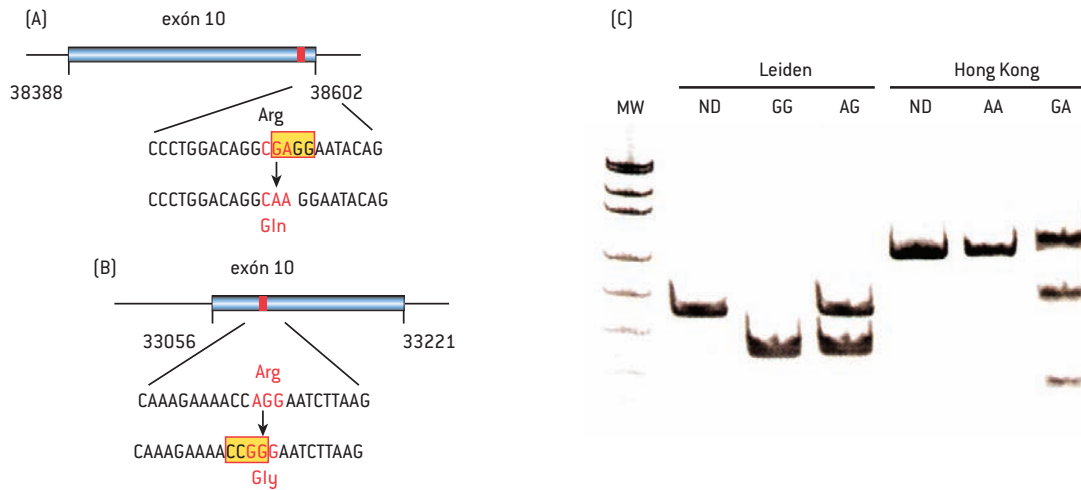


Figura 50-6

Detección de las mutaciones Leiden y Hong Kong del factor V de la coagulación. (A) Situación genómica de la mutación Leiden. El nucleótido afectado se encuentra situado en el exón 10 y se traduce por el cambio de una arginina (Arg) por una glutamina (Gln) en posición 506. El cambio en la base (1691 G → A) destruye un sitio de restricción para la enzima Mnl I (cuadro rojo/amarillo), que se aprovecha para su detección por RFLP-PCR. (B) De forma similar, se analiza la mutación Hong-Kong cuya transición cambia la arginina en posición 306 por una glicina (Gly). En este caso la mutación genera un sitio de restricción para Hpa II. (C) Análisis RFLP-PCR de las mutaciones. En los carriles 3, 4, 6 y 7 se muestran diferentes genotipos: Heterocigoto (Leiden: AG, Hong Kong: GA) y homocigoto normal (Leiden: GG, Hong Kong: AA). MW: marcador de tamaño molecular.

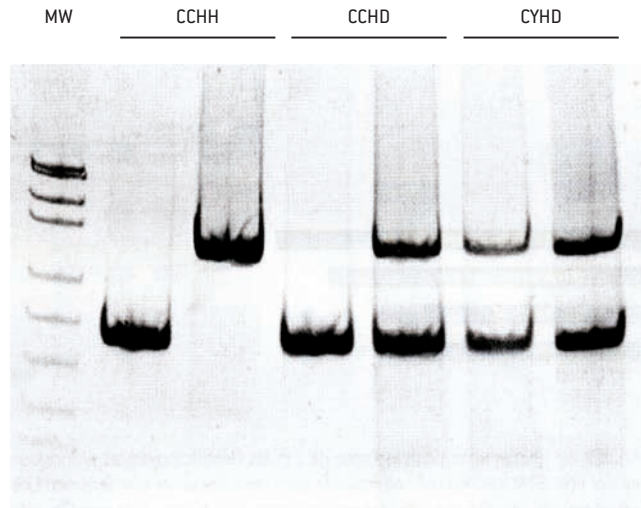


Figura 50-7

Detección de las mutaciones H63D y C282Y del gen HFE en la hemocromatosis hereditaria. Se muestran tres genotipos distintos (carriles 2 a 6). El primer genotipo es homocigoto normal en ambas posiciones (CCHH). El segundo genotipo es homocigoto normal para la 282 y heterocigoto para la 63 (CCHD). El tercer paciente es doble heterocigoto (CYHD). MW: marcador de tamaño molecular.